

**TUBERKULOSTATISCHE UND
PSYCHOTROPE BENZYLAMINE**

Dieter E. Stransky

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TUBERKULOSTATISCHE UND PSYCHOTROPE BENZYLAMINE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

des Fachbereichs Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dieter E. Stransky

aus Saaz

München 1975



1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Schönenberger
2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden
Tag der mündlichen Prüfung: 11.2.1976

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von
Herrn Professor Dr. H. Schönenberger,
dem ich für die wissenschaftliche Anleitung und Betreuung zu
großem Dank verpflichtet bin.

Herrn Professor Dr. F. Eiden und Herrn Professor Dr. H.-D.
Stachel, Vorstände des Instituts für Pharmazie und Lebensmit-
telchemie der Universität München, danke ich für das mir ent-
gegengebrachte persönliche Interesse und Wohlwollen.

Herrn Dr. G. Ruckdeschel, Institut für Hygiene und medizini-
sche Mikrobiologie der Universität München, danke ich herzlich
für die großzügige Unterstützung bei den mikrobiologischen
Prüfungen.

Ferner gilt mein Dank Herrn Professor Dr. A. Petter, Institut
für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der tierärztlichen
Fakultät der Universität München, für seine Hilfsbereitschaft
und wissenschaftliche Anleitung bei den pharmakologischen Un-
tersuchungen.

Herrn Dr. R. Hiltmann, pharmazeutisch-wissenschaftliche Labora-
torien der Farbenfabriken Bayer A.G., und Frau I. Stecker danke
ich für die Durchführung der Elementaranalysen und NMR-Spektren.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Struktur und tuberkulostatischer Wirkung in der Klasse der Benzylamine</u>	3
1. <u>Verbindungstypen I-IV</u>	3
2. <u>Synthese</u>	8
3. <u>Prüfung auf antimikrobielle Eigenschaften</u>	16
3.1. Testung der Typ I-IV Verbindungen an M. tuberculosis H 37 Rv und M. smegmatis	16
3.2. Testung der Typ I, II und IV Verbindungen an Pilzen, grampositiven und gramnegativen Bakterien	20
3.3. Testung der wirksamsten Verbindungen an einem erweiterten Mykobakterien-Spektrum und Vergleich mit therapeutisch gebräuchlichen Tuberkulostatika	22
3.3.1. Vergleichssubstanzen	26
3.3.2. Benzylamine	27
C. <u>Untersuchungen zur Bildung von N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyläthylendiaminen bei der Umsetzung von N-Alkyl-benzylidenaminen mit Grignardreagentien</u>	29
1. <u>N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyläthylendiamine aus Schiff'schen Basen und Grignardreagentien in Gegenwart von $MnCl_2$</u>	29
1.1. Einfluß des N-Alkylrestes der Schiff'schen Base	30
1.2. Einfluß des Alkylrestes der Organomagnesiumchloride	32
1.3. Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Methyl- und Phenyl-MgJ unter Zusatz von $MnCl_2$	33

1.4.	Einfluß der MnCl_2 -Konzentration	36
1.5.	Temperatur- und Lösungsmiteleinflüsse auf die Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit $\text{iso-C}_3\text{H}_7\text{MgCl}$ in Gegenwart von MnCl_2	39
1.6.	Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Organolithium-Verbindungen in Gegenwart von MnCl_2	41
1.7.	Darstellung von hochaktivem Mangan und Umsetzung mit N-Butyl-benzylidenamin	43
1.8.	Einfluß des Halogenidanteils der Grignardkomponente	44
2.	<u>N,N-Dialkyl-1,2-diphenyläthylendiamine aus Schiff'schen Basen und Grignardreagentien in Gegenwart von metallischem Magnesium</u>	48
2.1.	Einfluß der Mg-Konzentration im Grignardreagenz	50
2.2.	Bedeutung des Halogenanteils der Grignardkomponente	54
3.	<u>Die Reduktionsvorgänge bei der Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit $\text{iso-C}_3\text{H}_7\text{MgCl}$ in Gegenwart von MnCl_2</u>	55
D.	<u>Untersuchungen zur antidepressiven Wirkung von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen</u>	60
1.	<u>Versuchsplanung</u>	62
2.	<u>Pharmakologische Prüfung</u>	63
2.1.	Zur Beeinflussung der Spontanmotilität	63
2.1.1.	Ergebnisse der pharmakol. Prüfung	63
2.1.2.	Diskussion	71
2.2.	Zur Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose	73
2.2.1.	Ergebnisse der pharmakol. Prüfung	73
2.2.2.	Diskussion	81

	Seite
2.3. Zum Antagonismus der Reserpinwirkung	82
2.3.1. Ergebnisse der pharmakol. Prüfung	82
2.3.2. Diskussion	85
2.4. Zur Wirkung am isolierten Vas deferens der Ratte	87
2.4.1. Ergebnisse der pharmakol. Prüfung	87
2.4.2. Diskussion	99
2.5. Zur Hemmung der Monaminoxidase	104
2.5.1. Ergebnisse der in vitro- und in vivo-Untersuchungen	104
2.5.2. Diskussion	114
2.6. Zur Wirkung am isolierten Jejunum der Ratte	116
2.6.1. Ergebnisse der pharmakol. Prüfung	116
2.6.2. Diskussion	124
2.7. Zur Aufhebung der Oxotremorinwirkung	126
2.7.1. Ergebnisse der pharmakol. Prüfung	126
2.7.2. Diskussion	128
2.8. Zur Toxizität der 1-Phenyl-1-alkylamino- alkane	129
2.8.1. Ergebnisse der Toxizitätsbe- stimmung	129
2.8.2. Diskussion	131
3. <u>Zusammenfassende Beurteilung</u>	132
E. <u>Experimenteller Teil</u>	133
1. <u>Allgemeine Synthesevorschriften</u>	133
1.1. Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl- benzylidenaminen	133
1.2. Verfahren I zur Herstellung von N-Alkyl- benzylaminen	133
1.3. Verfahren II zur Herstellung von N-Alkyl- benzylaminen	133

	Seite
1.4. Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiaminen	134
1.5. Verfahren I zur Herstellung von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen	134
1.6. Verfahren II zur Herstellung von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen	134
1.7. Verfahren III zur Herstellung von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen	135
1.8. Versuche zur Darstellung von 1-Phenyl-alkylamino-alkanen aus 2-Phenyl-2-tert. butylamino-acetonitril und Grignardverbindungen	135
1.9. Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dialkyl-benzylaminen und N,N,N',N'-Tetraalkyl-1,2-diphenyl-äthylendiaminen	136
1.10. Grignardreagentien	136
1.11. Lithiumalkylreagentien	137
1.12. Metallhalogenide (wasserfrei)	137
1.13. Umsetzung von N-Alkyl-benzylidenaminen mit Grignardreagentien in Gegenwart von $MnCl_2$	137
1.14. Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Organo-lithiumverbindungen in Gegenwart von $MnCl_2$	138
1.15. Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Chrom-II-chlorid	138
1.16. Darstellung von hochaktivem Magnesium und Umsetzung mit N-Butyl-benzylidenamin	138
1.17. Darstellung von hochaktivem Mangan und Umsetzung mit N-Butyl-benzylidenamin	139
2. <u>Verbindungen</u>	140
3. <u>Craigverteilung</u>	155

	Seite
4. <u>Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse durch NMR-Spektroskopie</u>	157
5. <u>Chromatografische Methoden</u>	158
6. <u>Methodik der mikrobiologischen Testungen</u>	159
6.1. Prüfung auf tuberkulostatische Wirkung	159
6.2. Prüfung an Pilzen, grampositiven und gramnegativen Bakterien	159
6.2.1. Nährmedium	159
6.2.2. Testung auf Fungistase	159
6.2.3. Testung auf Bakteriostase	160
7. <u>Methodik der pharmakologischen Prüfungen</u>	161
7.1. Beeinflussung der Spontanmotilität	161
7.2. Beeinflussung der Barbituratnarkose	161
7.3. Untersuchungen zur Antagonisierung der Reserpinsedation	162
7.4. Untersuchungen am isolierten Samenleiter der Ratte	163
7.5. Bestimmung der Monaminoxidasehemmung	164
7.5.1. in vitro	164
7.5.2. in vivo	165
7.6. Untersuchungen am isolierten Jejunum der Ratte	166
7.7. Aufhebung der Oxotremorinwirkung	166
7.8. Bestimmung der Toxizität	167
F. <u>Zusammenfassung</u>	168
G. <u>Literaturverzeichnis</u>	170

A. Einleitung

Benzylamine besitzen zahlreiche chemotherapeutische und pharmakologische Eigenschaften.

Sie zeichnen sich durch bakterio- (1, 2), fungistatische (1, 2), herbicide (3, 4) und viricide (5) Wirkungen aus. Über tuberkulostatische Eigenschaften einiger Benzylamine (6, 7, 8) und N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamine (ÄDA) (9), die als Dimere der Benzylamine aufzufassen sind, wird berichtet. N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylen-diamine stehen ferner in enger struktureller Beziehung zu den stereoisomeren Ethambutolen, deren tuberkulostatische Wirkung in erheblichem Ausmaß vom räumlichen Bau des Moleküls abhängig ist (10). Diese Befunde veranlaßten uns, eingehende Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Struktur (Variation der N- und α -ständigen Alkylreste, Ringsubstitution, Molekülverdoppelung) und tuberkulostatischer Wirkung in der Klasse der Benzylamine durchzuführen.

Aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit der stereoisomeren Ethambutole ist die Entwicklung von Verfahren zur Herstellung sterisch einheitlicher N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamine mit möglichen tuberkulostatischen Eigenschaften von Interesse. Auch im Hinblick auf die bekannte Wirkung der ÄDA am Mammacarcinom der Ratte (11) ist die Auffindung solcher stereoselektiver Syntheseverfahren wichtig. Eine Möglichkeit eröffnet die bevorzugte Bildung von racem-N,N'-Di-butyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin bei der Umsetzung von iso-C₃H₇MgCl und N-Butyl-benzylidenamin unter MnCl₂-Katalyse. Ziel der Untersuchungen ist die Optimierung dieses Verfahrens und die Aufklärung des Reaktionsmechanismus.

Aus der Vielzahl der pharmakodynamischen Eigenschaften von Benzylaminen sind in erster Linie adrenomimetische (pressor-

sche) (12, 13, 14), oxytocische (13), adrenolytische (α -Rezeptoren blockierende, hypotensive, vasodilatorische) (15, 16, 17, 18, 19), antihistaminische (20), spasmolytische (21, 22, 23, 15), lokalanästhetische (24, 25), analgetische (26, 27, 28) und Aminoxidase-hemmende Wirkungsqualitäten (29) zu erwähnen. Die α -Rezeptor-Blockade ist im wesentlichen auf Verbindungen mit N-ständigen β -Haloäthyl- oder Alkynyl-Gruppen beschränkt. Im Vordergrund des pharmakologischen Spektrums stehen adrenotrope und lytische Eigenschaften. Während in α -Stellung unsubstituierte Benzylamine vorwiegend adrenotrop wirken, wird von Verbindungen mit Alkylresten in der gleichen Position häufig über lytische Eigenschaften berichtet, wobei die adrenerge Komponente noch vorliegen kann.

Die bekannte Tatsache, daß Antidepressiva in ihrem Wirkungsspektrum adrenotrope und lytische Wirkungsqualitäten aufweisen, veranlaßte uns zu Synthesen in der Reihe der 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane. Durch systematische Strukturabwandlung (Variation von N- und α -Alkylresten) sollen potente Antidepressiva erhalten werden.

B. Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Struktur und tuberkulostatischer Wirkung in der Klasse der Benzylamine

Im Rahmen von Untersuchungen über die tuberkulostatische Wirkung von Aminen wurden auch einige Benzylamine (z.B. p-n-Butyl-benzyl-amin (7) als wirksam erkannt (6, 7). Das in einer strukturellen Beziehung zu Benzylaminen stehende N,N'-Diisopropyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin ist an der M.tuberculosis H37 Rv infizierten Maus wirksam (9). Es besteht aus 2 Molekülen N-Isopropyl-benzylamin, die am C-Atom der CH₂-Gruppe miteinander verknüpft sind. Nach Büchi (30) wird die Wirkung eines Arzneistoffmoleküls in zahlreichen Fällen durch Molekülverdopplung erhöht.

Die Feststellung tuberkulostatischer Eigenschaften bei Benzylaminen und N,N'-Diisopropyl-1,2-diphenyläthylendiamin veranlaßte uns, eingehende Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung durchzuführen.

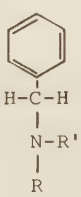
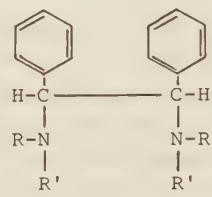
1. Verbindungstypen

Es wurden folgende Strukturabwandlungen an N-Alkyl-benzylaminen vorgenommen

<u>Verbindungstyp I:</u>	Variation des N-Alkylrestes
<u>Verbindungstyp II:</u>	Molekülverdopplung
<u>Verbindungstyp III:</u>	Substitution von Alkylresten am α -C-Atom
<u>Verbindungstyp IV:</u>	Ringsubstitution

Formelübersicht

Formelübersicht

I			II		
					
Verb. Nr.	R	R'	Verb. Nr.	R	R'
1	-H	H	20 a	-CH ₃	H
2	-CH ₃	H	21 a	-C ₂ H ₅	H
3	-C ₂ H ₅	H	22 a	-C ₃ H ₇	H
4	-C ₃ H ₇	H	23 a	-CH (CH ₃) ₂	H
5	-CH (CH ₃) ₂	H	24 a	-C ₄ H ₉	H
6	-C ₄ H ₉	H	25 a	-CH ₂ CH (CH ₃) ₂	H
7	-CH ₂ CH (CH ₃) ₂	H	26 a	-CH (CH ₃)CH ₂ CH ₃	H
8	-CH (CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	27 a	-C (CH ₃) ₃	H
9	-C (CH ₃) ₃	H	28 a	-C ₅ H ₁₁	H
10	-C ₅ H ₁₁	H	29 a	-CH ₂ CH (CH ₃)CH ₂ CH ₃	H
11	-CH ₂ CH (CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	30 a	-(CH ₂) ₂ CH (CH ₃) ₂	H
12	-(CH ₂) ₂ CH (CH ₃) ₂	H	31 a	-C ₆ H ₁₃	H
13	-C ₆ H ₁₃	H	32 a	-(CH ₂) ₃ CH (CH ₃) ₂	H
14	-(CH ₂) ₃ CH (CH ₃) ₂	H	33 a	-CH (CH ₃)CH ₂ CH (CH ₃) ₂	H

Formelübersicht - Fortsetzung

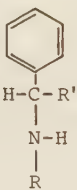
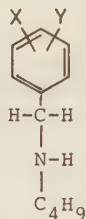
Verb. Nr.	R	R'	Verb. Nr.	R	R'
15	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	34 a b	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H
16	$-\text{C}_7\text{H}_{15}$	H	35 a b	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H
17	$-\text{C}_8\text{H}_{17}$	H	36 a b	$-\text{C}_7\text{H}_{15}$	H
18	$-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	H	37 a b	$-\text{C}_8\text{H}_{17}$	H
19	$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	38 a b	$-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	H
92	$-\text{C}_4\text{H}_9$	CH ₃	39 (±)	$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ *)	H
94	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_9$.2HCl		40 (±)	$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$	H (Schmp. 207- 208 °C)
			41 (-)	$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$	H (Schmp. 135 °C)
			42 (-)	$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$	H (Schmp. 194 °C)
			93 a b	$-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	CH ₃

a) racem

b) meso

*) Stereoisomerengemisch

Formelübersicht - Fortsetzung

III			IV		
					
Verb. Nr.	R'	R	Verb. Nr.	Ringsubstituenten	
				X	Y
43	-CH(CH ₃) ₂	-C ₃ H ₇	60	2-F	H
44	-C ₃ H ₇	-C ₄ H ₉	61	3-F	H
45	-CH(CH ₃) ₂	-C ₄ H ₉	62	4-F	H
46	-C ₄ H ₉	-C ₅ H ₉	63	2-Cl	H
47	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₄ H ₉	64	3-Cl	H
48	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-C ₄ H ₉	65	2-Cl	6-Cl
49	-C(CH ₃) ₃	-C ₄ H ₉	66	2-Cl	4-Cl
50	-C ₆ H ₁₃	-C ₄ H ₉	67	3-Cl	4-Cl
51	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	68	2-Br	H
52	-C ₄ H ₉	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	69	3-Br	H
53	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	70	4-Br	H
54	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	71	3-J	H
55	-C ₄ H ₉	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	72	2-CH ₃	H
56	-C(CH ₃) ₃	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	73	3-CH ₃	H
57	-CH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃	74	4-CH ₃	H
58	-C ₄ H ₉	-C(CH ₃) ₃	75	2-OH	H
59	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃	76	3-OH	H
			77	4-OH	H
			78	3-OCH ₃	H
			79	2-OCH ₃	5-Cl
			80	4-OC ₂ H ₅	H
			81	4-OC ₃ H ₇	H
			82	4-OC ₄ H ₉	H
			83	2-NH ₂	H
			84	3-NH ₂	H

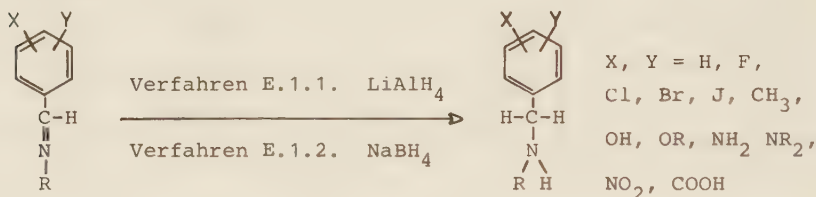
Formelübersicht - Fortsetzung

	Verb.	Ringsubstituenten	
	Nr.	X	Y
	85	4-NH ₂	H
	86	4-N(CH ₃) ₂	H
	87	4-N(C ₂ H ₅) ₂	H
	88	2-NO ₂	H
	89	3-NO ₂	H
	90	4-NO ₂	H
	91	4-COOH	H

2. Synthese

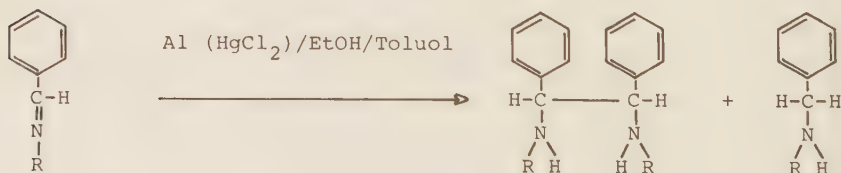
Die Herstellung der Typ-I- und -IV-Verbindungen 2-5, 9, 18, 19, 68, 75-77, 83-85 erfolgt durch Reduktion der N-Alkylbenzylidenamine mit LiAlH_4 (31), die der im Benzolring durch COOH - oder NO_2 -Reste substituierten Typ-IV-Verbindungen 88-91 durch Reduktion mit NaBH_4 (32).

Formel__1



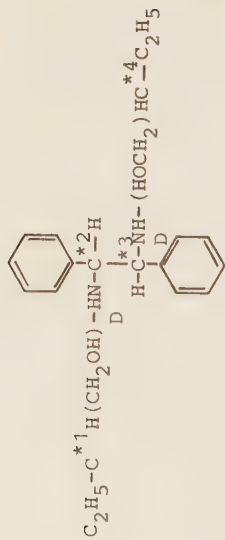
Die Typ-I- und -IV-Verbindungen 6-17, 60-67, 69-74, 78-82, 86-87 fallen neben N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyläthylendiaminen (Typ II) bei der Umsetzung von N-Alkylbenzylidenaminen mit aktiviertem Aluminium in Alkohol/Toluol an (33). Das Verfahren wird für die Herstellung der Typ-II-Verbindungen 20-42 verwendet.

Formel__2



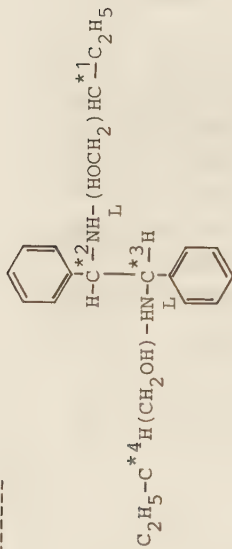
Die Auftrennung der anfallenden N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin-Diastereomerenmischungen erfolgt durch multiplikative Verteilung (34) und durch fraktionierte Kristallisation in Methanol/Äther.

Die sterische Zuordnung der N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyläthylendiamin-dihydrochloride (Meso-, Racemform) wurde NMR-spektroskopisch vorgenommen (35). Sie ist durch die unterschiedliche Lage der Äthylenprotonen (α -H) und der aromatischen Protonen (H arom.) bei den Diastereomeren möglich. Im Vergleich zur Racemform sind bei der Mesoform die Signale der aromatischen H-Atome paramagnetisch, die der α -H-Atome diamagnetisch verschoben.



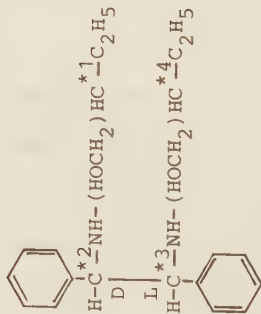
41a

N,N'-Di-(1(R)-hydroxylmethyl-propyl)-
1(S),2(S)-diphenyläthylendiamin

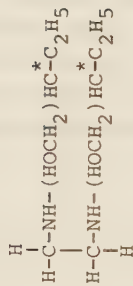


41b

N,N'-Di-(1(R)-hydroxymethyl-propyl)-
1(R),2(R)-diphenyläthylendiamin



(-)-N,N'-Di-(1(R)-hydroxymethyl-propyl)-
-1(R),2(S)-diphenyläthylendiamin



Ethambutol

* 1-4: Asymmetriezentren 1-4

Die Typ-II-Verbindungen 41 und 42 sind Analoge des Ethambutols; sie unterscheiden sich von diesem durch Ersatz von 2 H-Atomen in 1,2-Stellung der Äthylengruppe durch Phenyl^{*)}. 41 und 42 besitzen 4 Asymmetriezentren; sie sind in den beiden 2-Amino-butanol-1-Resten R-konfiguriert^{**)}. Ihre Herstellung erfolgt durch Umsetzung von (+) 2-Amino-butanol-1 und Benzaldehyd zur Schiff'schen Base und anschließende Reduktion mit aktiviertem Aluminium. Nach Abdestillieren von N-(1-Hydroxymethyl-propyl)-benzylamin können durch fraktionierte Kristallisation 2 Verbindungen (41, 42) isoliert werden. 41 und 42 sind entsprechend ihren Elementaranalysen, NMR-Spektren und Dünnschichtchromatogrammen stereoisomere N,N'-Di-(1-hydroxymethyl-propyl)-1,2-diphenyläthyldiamine. Aufgrund der Lage der aromatischen H-Atome im NMR-Spektrum nehmen wir an, daß die C-Atome 1 und 2 bei 41 gleich, bei 42 entgegengesetzt konfiguriert sind^{***)}.

Die Konfiguration der Asymmetriezentren 1-4 wäre dementsprechend bei 42 R-R-S-R. Bei 41 sind 2 Diastereomere (41a und 41b) möglich, die sich bezüglich ihrer Konfiguration an den Asymmetriezentren 2 und 3 unterscheiden. Die Konfiguration der Asymmetrie-

*) N,N'-Di-(1-hydroxymethyl-propyl)-1,2-diphenyläthyldiamin zeigt nach Shepherd et al. (9) an der M.tuberculosis H37 Rv infizierten Maus keine Wirkung. Über die Synthese und die Konfiguration (bezüglich der asymmetrischen C-Atome 1 und 2, $-C^*H(C_6H_5)-C^*H(C_6H_5)-$) werden keine Angaben gemacht.

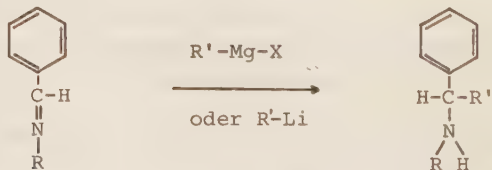
**) Nach Shepherd et al. (9) sind im Ethambutol (Herstellung aus 1,2-Dichloräthan und (+) 2-Amino-butanol-1) die beiden Asymmetriezentren L(=R)-konfiguriert.

***) Die Signallagen der aromatischen H-Atome und α -H-Atome werden anscheinend durch die entfernteren Asymmetriezentren 1 und 4 nur wenig beeinflusst.

zentren 1-4 ist im Fall 41a R-S-S-R und im Fall 41b R-R-R-R. Aufgrund der vorliegenden Versuchsergebnisse ist nicht zu entscheiden, welche der beiden Formen Verbindung 41 entspricht. DC können nur 2 Diastereomere (41 und 42) im Reaktionsprodukt nachgewiesen werden, was auf einen asymmetrischen Syntheseverlauf schließen läßt.

Die analoge Umsetzung mit racem-2-Amino-butanol-1 führt zu einem Rohprodukt (39), dessen NMR-Spektrum (Hydrochloridgemisch) auf das Vorliegen von Verbindungen mit gleich und entgegengesetzt konfigurierten C-Atomen 1 und 2 (Asymmetriezentren 2 und 3) hinweist. DC lassen sich in diesem Rohprodukt mit FM III, IV und V (siehe E.5.) 2 Verbindungen nachweisen. Durch fraktionierte Kristallisation gelingt die Abtrennung eines Stoffes (40), der in seinem dc- und NMR-spektroskopischen Verhalten 42, also der Verbindung mit entgegengesetzt konfigurierten C-Atomen 1 und 2 entspricht. Theoretisch sind 4 Verbindungen mit ungleich konfigurierten C-Atomen 1 und 2 (Asymmetriezentren 2 und 3) möglich, ein Antipodenpaar (R-R-S-R/S-S-R-S) und 2 Mesoformen (R-R-S-S und R-S-R-S). Die eingehende dc-Untersuchung von 40 mit weiteren Fließmittelsystemen (FM I. u. II. s. E.5.) und das Auftreten von 2 Signalen für $-\underline{\text{CH}}(\text{C}_6\text{H}_5)-\underline{\text{CH}}(\text{C}_6\text{H}_5)-$ im NMR-Spektrum zeigt, daß 40 ein Gemisch von mindestens 2 Diastereomeren darstellt. Auf eine Reindarstellung der Komponenten wurde verzichtet, da das Syntheserohprodukt (39) keine antimykobakterielle Wirkung aufwies.

Formel 4



Die Typ-III-Verbindungen sind in der Mehrzahl Benzylamine mit

sperrigen Resten am N (R) und am α -C-Atom (R'). Bei der Herstellung dieser Verbindungen aus N-Alkyl-benzylidenaminen und Alkylmagnesiumhalogeniden zeigte sich, daß die Ausbeute stark von der Kettenlänge und dem Verzweigungsgrad der Reste R und R' abhängig ist. Zur Optimierung des Verfahrens wurden eingehendere Untersuchungen durchgeführt, die folgendes Ergebnis erbrachten:

Tabelle-1:

Umsetzung von N-Alkyl-benzylidenaminen mit Organo-magnesium- und Organo-lithium-Verbindungen in Abhängigkeit vom Verzweigungsgrad der Alkylreste in Aldimin- und Organometallverbindungen.
 Versuchsanordnung: 50 mmol Schiff'sche Base / 200 mmol Grignard-Reagenz (15 Std./37 bzw. 98°C)
 10 mmol Schiff'sche Base / 20 mmol Organo-lithium-Verbindung (24 Std./20°C)



Ausbeute (% d. Th.) bei der Umsetzung mit

R=	(CH ₃) ₂ CH-MgCl 37°C	(CH ₃) ₂ CH-Li 20°C	C ₄ H ₉ -MgCl 37°C	C ₄ H ₉ -Li 20°C	(CH ₃) ₃ C-MgCl 37°C	(CH ₃) ₃ C-Li 20°C
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	84,5	87,2	91,5	94,5	3,2	25,2
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	67,2	77,9	76,6	79,4	2,3	17,9
-CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₃	11,4	90,9	12,3	78,8	<1	<1
-C(CH ₃) ₃	4,5	67,6	4,5	83,2	<1	<1
						80,0
						80,0
						81,6
						91,2

*) Zusatz von 10% Hexamethylphosphorsäuretriamid

Gute Ausbeuten werden nur bei Verbindungen mit kurzen und unverzweigten R- und R'-Resten erhalten (36). Besonders schlecht reagieren N-Alkyl-benzylidenamine mit α -verzweigten N-Alkylresten (z.B. sek- und tert-Butyl) und Alkylmagnesiumhalogenide mit α - und β -verzweigten Alkylresten (z.B. iso- und tert-Butyl) (Tab. 1). Die Ausbeuten lassen sich in vielen Fällen verbessern, wenn man anstelle von RMgJ die entsprechenden Alkylmagnesiumbromide oder -chloride (37) und große Überschüsse des Grignardreagenzes verwendet (38). Durch Zugabe von Hexamethylphosphorsäuretriamid zur Erhöhung der C-Mg-Polarität durch Solvatisierung des Mg lassen sich keine Ausbeuteverbesserungen erzielen (durchgeführte Beispiele: Umsetzung von Isopropylmagnesiumchlorid mit N-iso-, -sek- und -tert-Butyl-benzylidenamin). Die Synthese verzweigter Typ-III-Verbindungen, die durch Grignard-Umsetzungen unter Normalbedingungen nur schlecht zu erhalten sind, gelingt in einer Anzahl von Fällen in brauchbaren Ausbeuten durch Umsetzung in Toluol bei 98°C. Die besten Ergebnisse lassen sich durch Umsetzung Schiff'scher Basen mit Lithium-organischen Verbindungen erzielen. Die durch Umsetzung mit Alkylmagnesiumhalogeniden und Alkylolithium gewonnenen Verbindungen sind identisch; sie entsprechen aufgrund ihrer NMR-Spektren der Formel 4 (z.B. NMR-Spektrum (53) (CD_3OD): $\tau = 2,2 - 2,65$ (m, 5 arom. H); 5,60 (s, -CH-); 8,63, 8,90 (18, H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)^{*)}.

Versuche, Typ-III-Verbindungen mit hochverzweigten Alkylresten am N und α -C-Atom aus α -Alkylaminophenylacetonitrilen und Alkylmagnesiumchloriden zu synthetisieren, führen zu keinem brauchbaren Ergebnis, (Ausbeute $< 4\%$ d. Th.).

Die tertiären Amine 92 und 93 werden durch reduktive Methylierung von 6 und 38 nach Leuckart-Wallach erhalten (40).

*) Bei der Reaktion von $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ und von $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$ mit Benzophenonnaphth-2-ylimin werden 2 verschiedene Produkte erhalten; im 1. Fall ein 1:4 Additionsprodukt, im 2. Fall das übliche 1:2-Addukt (39).

3. Prüfung auf antimikrobielle Eigenschaften

3.1. Testung der Typ I-IV Verbindungen an M. tuberculosis

H 37 Rv und M. smegmatis

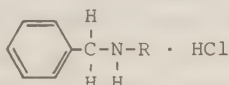
Wirkung der Typ-I-Verbindungen

Unter den Typ-I-Verbindungen zeigen 6 und 11 mit einer minimalen Hemmkonzentration von $60 \mu\text{g/ml}$ gegenüber M.tuberculosis H 37 Rv die beste Wirkung. Bei den geradkettig substituierten Verbindungen beobachtet man die Ausbildung eines Wirkungsoptimums bei der C-4-Verbindung (6). Eine Verzweigung der N-Alkylkette führt teils zu einer Abschwächung (z.B. bei C_4H_9), teils zu einer Verbesserung (z.B. bei C_5H_{11} und C_6H_{13}) der Wirkung. Die Methylierung von N-Butyl-benzylamin zur tertiären Verbindung 92 führt zum Wirkungsverlust, der Austausch von Phenyl durch Pyridyl (94) zum Wirkungsabfall. Die Wirkung gegenüber M. smegmatis ist bei allen Verbindungen gering.

Tabelle 2:

Verbindungstyp I:

Minimale Hemmkonzentration ($\mu\text{g/ml}$, totale Wachstums hemmung)
von Ring-unsubstituierten N-Alkyl-benzylamin-hydrochloriden
gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv.



Verb. Nr.	R	$\mu\text{g/ml}$
1 ^{*)}	-H	250
2 ^{*)}	-CH ₃	250
4 ^{*)}	-C ₃ H ₇	250
6 ^{*)}	-C ₄ H ₇	60 ^{***)}
7 ^{*)}	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	250
10 ^{*)}	-C ₅ H ₁₁	125 ^{*)} Lösungsmittel H ₂ O
11 ^{*)}	-CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂ -CH ₃	60 ^{**)} Lösungsmittel MeOH
12 ^{**))}	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	250 ^{***)} <u>6</u> zeigt gegenüber
14 ^{**))}	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	125 M. smegmatis ATCC 607
15 ^{**))}	-CH(CH ₃)CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	250 eine MHK von 1000 $\mu\text{g/ml}$.
17 ^{**))}	-C ₈ H ₁₇	250
18 ^{**))}	-C ₁₂ H ₂₅	125
94	-C ₅ H ₄ N-CH ₂ -NH-C ₄ H ₉ · 2HCl	250

Alle anderen Verbindungen zeigen in der benutzten Höchst-
konzentration von 250 $\mu\text{g/ml}$ keine Wirkung.

Wirkung der Typ-II-Verbindungen

Die Molekülverdopplung der N-Alkyl-benzylamine (Typ-I-Verb.) führt in der Mehrzahl der Fälle zu einem Verlust der tuberkulostatischen Wirkung ($\text{MHK} > 250 \mu\text{g/ml}$). Unter den Typ-II-Verbindungen zeigen nur 31b, 36a, b mit $250 \mu\text{g/ml}$ eine geringe Wirkung gegenüber M. tuberculosis H 37 Rv. Die Ethambutol-Analogen 39-42 sind unwirksam. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Shephard et al. (9); sie stellten bei Ethambutol-Derivaten mit Substituenten in der Äthylengruppe einen Wirkungsabfall oder -verlust fest. Gegenüber M. smegmatis ist keine der Typ-II-Verbindungen in der benutzten Höchstkonzentration von $250 \mu\text{g/ml}$ wirksam.

Wirkung der Typ-III-Verbindungen

Der Einbau von Alkylresten unterschiedlicher Kettenlänge und Verzweigungsgrades am α -C-Atom der wirksamsten Verbindung N-Butyl-benzylamin (vgl. 6 mit 44-50) führt zum Wirkungsverlust. Keine der geprüften Typ-III-Verbindungen zeigt an M. tuberculosis H 37 Rv und an M. smegmatis eine Wirkung. Zahlreiche Vertreter dieses Verbindungstyps besitzen zentralerregende oder -dämpfende Eigenschaften, worüber in Abschnitt D, Seite 60 berichtet wird.

Wirkung der Typ-IV-Verbindungen

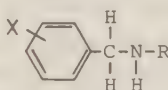
Tabelle 3:

Verbindungstyp IV:

Einfluß von Ringsubstituenten auf die minimale Hemmkonzentration des N-Butyl-benzylamin-hydrochlorids ($\mu\text{g/ml}$, totale Wachstumshehmung).

Teststamm: Mycobacterium tuberculosis H 37 Rv

Lösungsmittel: MeOH



Verb. Nr.	Ringsubstituenten	$\mu\text{g/ml}$	
60	2-F	250	
61	3-F	30	
64	3-Cl	60	
68	2-Br	125	
69	3-Br	125	
70	4-Br	250	
71	3-J	125	
72	2-CH ₃	250	
73	3-CH ₃	125	
74	4-CH ₃	250	
75 ^{*)}	2-OH	125	^{*)} Lösungsmittel H ₂ O Alle anderen Verbindungen zeigen in der benutzten Höchstkonzentration von 250 $\mu\text{g/ml}$ keine Wirkung.
76 ^{*)}	3-OH	125	
78	3-CH ₃ -O-	250	
81	4-C ₂ H ₅ -O-	250	
82	4-C ₃ H ₇ -O-	250	
86	4-N(CH ₃) ₂	60	
87	4-N(C ₂ H ₅) ₂	250	
89	3-NO ₂	60	
90	4-NO ₂	250	

Während die Molekülverdopplung und die Alkylsubstitution am α -C-Atom zu keiner Wirkungsverbesserung führen, gelingt eine Steigerung der tuberkulostatischen Eigenschaften durch Ringsubstitution. Die chemische Abwandlung wurde an der wirksamsten unsubstituierten Verbindung N-Butyl-benzylamin vorgenommen (siehe Tab. 3). Aktive Vertreter weisen die NO_2 -, OH-, RO-, CH_3 -, R_2N - und besonders die Halogen-substituierten Typ-IV-Verbindungen auf. Eine Wirkungsverbesserung wird bei N-Butyl-3-fluorbenzylamin (61) mit $30 \mu\text{g/ml}$ erreicht. Die gleiche Wirkungsstärke wie N-Butyl-benzylamin (6) zeigen N-Butyl-3-chlorbenzylamin (64), N-Butyl-3-nitrobenzylamin (89) und N-Butyl-4-dimethylamino-benzylamin (86). Interessant ist, daß nur Monosubstitutionsprodukte wirksam sind, und daß unter den 3 Stellungsisomeren häufig die m-Verbindungen die größte Wirkung aufweisen. Unwirksam sind die Aminoverbindungen (83, 84 und 85), die jedoch durch Alkylierung der aromatischen NH_2 -Gruppe wieder wirksame Verbindungen ergeben. Gegenüber M. smegmatis sind alle Verbindungen in der benutzten Höchstkonzentration von $250 \mu\text{g/ml}$ wirkungslos.

3.2. Testung von Typ-I-, -II- und -IV-Verbindungen an Pilzen, grampositiven und gramnegativen Bakterien

Von besonderem Interesse ist, daß keine der gegenüber M. tuberculosis H 37 Rv wirksamen Typ-I-, -II- und -IV-Verbindungen an Pilzen, grampositiven und gramnegativen Bakterien eine nennenswerte Wirkung besitzt. N-Alkyl-benzylamine sind somit spezifisch antimykobakteriell wirksam.

Die Verbindungen 1, 2, 4, 6, 7, 11, 12, 14, 15, 60, 68, 69, 73, 75, 78, 80, 89, 90 sind bei einer Konzentration von $1000 \mu\text{g/ml}$ an sämtlichen benutzten Mikroorganismen unwirksam.

3.3. Testung der wirksamsten Verbindungen an einem erweiterten Mykobakterien-Spektrum und Vergleich mit therapeutisch gebräuchlichen Tuberkulostatika

In Fortführung der Untersuchungen wurden alle Benzylamine mit einer MHK $\leq 250 \mu\text{g/ml}$ (gegenüber M. tuberculosis H 37 Rv) vergleichend mit therapeutisch gebräuchlichen Tuberkulostatika an einer größeren Zahl von Mykobakterien-Stämmen verschiedener Arten getestet.

Tabelle 4a: Antimykobakterielle Wirkung therapeutisch gebräuchlicher Tuberkulostatika

Teststämme	Runyon-Gruppe	Inkubationszeit (Tage)	Inkubationstem- peratur (°C)	Isothiazid	PAS	Ethionamid	Cycloserin	Rifampicin	Bambutol	Streptomycin	Kanamycin	Capreomycin	Viomycin	Thioacetazon	Prothionamid	Thioacarid
M. tuberculosis H 37 Rv		21	37	0,12 (5595)	1 (700,4)	0,5 (1627,4)	30 (16,6)	4 (1036,4)	1	8 (355,8)	20 (118,5)	8 (431,8)	30 (98,6)	8 (144,5)	16 (55,1)	800 (2,4)
M. tuberculosis H 37 Ra	0	21	37	0,06 (1190)	0,5 (1400,8)	64 (12,7)	20 (24,9)	2 (2072,9)	1	4 (711,6)	20 (118,5)	8 (431,8)	20 (147,9)	0,12 (9638)	32 (27,5)	100 (19,6)
M. bovis BCG SN 2001		21	37	****	-	64 (12,7)	60 (8,3)	16 (259,1)	1	256 (11,1)	160 (14,8)	-	-	-	32 (27,5)	-
RAW-RG 0 ***				5595	700,4	550,9	16,6	1122,8		359,5	83,9	287,8	82,1	3260	36,7	7,3
M. marinum 12 247-72	I	16	31	16 (20,9)	-	-	60 (4,2)	256 (8,1)	0,5	32 (44,5)	20 (59,3)	32 (53,9)	60 (24,6)	-	-	-
M. kansasii		16	37	8 (83,9)	128 (5,4)	8 (101,7)	20 (24,9)	8 (518,2)	1	16 (177,9)	80 (29,6)	16 (215,9)	20 (147,9)	20 (57,8)	8 (110,2)	100 (19,6)
RAW-RG I				34,9	1,8	33,9	9,7	175,4		74,1	29,6	89,9	57,5	19,2	36,7	6,5
M. scrofulaceum 12 116		16	37	2 (335,7)	0,25 (2801)	2 (406,8)	60 (8,3)	4 (1036,4)	1	2 (1423,3)	2,5 (948,7)	4 (863,6)	10 (295,9)	1 (1156,5)	16 (55,1)	200 (9,8)
M. aquae SN 701	II	16	37	4 (83,9)	2 (175,1)	32 (12,7)	30 (8,3)	4 (518,2)	0,5	4 (355,8)	10 (118,6)	16 (107,9)	30 (49,3)	2 (289,1)	16 (27,5)	100 (9,8)
RAW-RG II				139,8	992,0	139,8	5,5	518,2		593,1	355,7	323,8	103,0	481,8	27,5	3,2
M. intracellulare 3 605-72		16	37	-	-	-	60 (8,3)	16 (259,1)	1	4 (711,6)	10 (237,2)	16 (215,9)	120 (24,6)	-	-	-
M. avium 147-2	III	35	42	-	1	-	60	64	-	4	160	16	120	64	-	-
M. avium SN 303		28	42	128 (20,9)	-	-	20 (99,9)	-	4	32 (355,8)	40 (237,2)	64 (215,9)	120 (98,6)	2 (2313,1)	128 (27,5)	-
M. terrae 1 616		14	37	256 (1,3)	16 (21,8)	64 (6,3)	60 (4,2)	64 (32,4)	0,5	32 (44,5)	80 (14,8)	64 (26,9)	60 (24,6)	256 (2,2)	16 (27,5)	-
RAW-RG III				6,8	6,7	1,9	34,5	89,6		342,1	150,5	141,1	45,4	712,4	16,9	0
M. smegmatis HTCC 607		8	37	64 (20,9)	-	-	-	-	2	8 (711,6)	10 (474,3)	16 (431,8)	20 (295,9)	256 (9,0)	256 (6,9)	-
M. phlei SN 101	IV	8	37	-	-	-	-	-	32	-	40 (1894,5)	32 (3454,5)	-	-	-	-
M. vaccae SN 976		8	37	1 (335,7)	-	-	30 (8,3)	-	0,5	8 (177,9)	10 (118,6)	16 (107,9)	10 (147,9)	-	256 (1,7)	-
M. fortuitum SN 201		8	37	128 (167,8)	-	-	-	-	32	-	-	128 (863,6)	-	-	256 (110,2)	-
M. abscessus 1 688		8	37	-	-	-	-	-	64	-	40 (379,5)	-	240 (789,1)	-	-	-
RAW-RG IV				203,4	0	0	3,2	0		345,0	2437,9	1884,2	487,2	3,5	46,8	3,8
RAW-Spektrum				1204,1	344,2	147,0	14,5	387,1		342,7	321,4	500,4	144,6	917,8	32,1	4,7

*) MHK in µg/ml

**) RAW₁₀₀₀ gegen den beteiligten Teststamm

***) RAW₁₀₀₀ gegen die Teststämme der Runyon-Gruppe 0, 1 usw.

****) = > 250 µg/ml

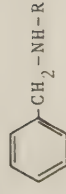


Tabelle 5: Antimykobakterielle Wirkung von N-Alkylbenzylaminen

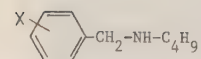
Teststämmе	Ranyon-Gruppe	Verbindungsnummern												
		1	2	4	6	7	10	11	12	14	15	17	18	
		R =												
		H	-CH ₃	-C ₃ H ₇	-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ -CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃)CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-C ₈ H ₁₇	-C ₁₂ H ₂₅	
M.tuberculosis H 37 Rv	0	250 ^{*)} (2,1) ^{**) (2,4)}	250	(2,9)	125 (6,4)	250 (3,2)	250 (3,5)	62 (14,0)	250 (3,5)	125 (7,5)	250 (3,7)	250 (4,3)	125 (10,7)	
M.tuberculosis H 37 Ra		****)	-	-	125 (6,4)	-	250 (3,5)	125 (6,9)	250 (3,5)	250 (3,7)	-	250 (4,3)	-	
M. bovis BCG SN 2001		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
RAW-RG 0 ^{***)}		0,7	0,8	0,9	4,3	1,1	2,3	6,9	2,3	3,7	1,2	2,9	3,6	
M.marinum 12 247-72	I	-	-	250 (1,4)	62 (6,4)	250 (6,1)	250 (1,7)	62 (6,9)	250 (1,7)	250 (1,9)	-	250 (2,1)	-	
M.kansasii 3 222-72		250 (2,1)	-	-	-	62 (12,8)	125 (1,6)	62 (14,0)	125 (6,9)	-	-	-	-	
RAW-RG I		0,7	-	0,5	6,4	2,7	5,2	6,9	2,9	0,6	-	0,7	-	
M.scrofulaceum 12 116	II	-	-	-	125 (6,4)	250 (3,2)	125 (6,9)	62 (14,0)	250 (3,5)	125 (7,5)	-	-	125 (10,7)	
M.aquae SN 701		-	-	-	250 (1,6)	250 (1,6)	250 (1,7)	125 (3,5)	-	-	-	-	-	
RAW-RG II		-	-	-	2,7	1,6	2,8	5,8	1,2	2,5	-	-	3,6	
M.intracellulare 3 605-72		-	-	-	125 (6,4)	250 (3,2)	250 (3,5)	125 (6,9)	250 (3,5)	-	-	-	-	
M.avium 147-2	III	-	-	-	125	250	250	250	-	-	250	250	-	
M.avium SN 303		-	-	-	250 (12,7)	-	-	250 (1,4)	-	-	-	-	-	
M.terrae 1 616		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
RAW-RG III		-	-	-	5,9	1,0	1,1	2,5	1,1	-	-	-	-	
M.smegmatis ATCC 607	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
M.phlei SN 101		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
M.vaccae SN 976		-	-	-	250 (1,6)	-	250 (1,7)	250 (1,7)	250 (1,7)	-	-	-	-	
M.fortuitum SN 201		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
M.abscessus 1 688		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
RAW-RG IV		-	-	-	0,6	-	0,6	0,6	0,6	-	-	-	-	-
RAW-Spektrum		0,28	0,16	0,3	4,1	1,3	2,5	4,7	1,6	1,4	0,2	0,7	1,4	



Tabelle 5: Antimykobakterielle Wirkung von N-Alkylbenzylaminen

Teststämme	Rangon-Gruppe	Verbindungsnummern											
		1	2	4	6	7	10	11	12	14	15	17	18
		R =											
	Rangon-Gruppe	H	-CH ₃	-C ₃ H ₇	-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ -CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃)CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-C ₈ H ₁₇	-C ₁₂ H ₂₅
M. tuberculosis H 37 Rv	0	250 ^{*)} (2,1) ^{**) (***}	250 (2,4)	250 (2,9)	125 (6,4)	250 (3,2)	250 (3,5)	62 (14,0)	250 (3,5)	125 (7,5)	250 (3,7)	250 (4,3)	125 (10,7)
M. tuberculosis H 37 Ra		-	-	-	125 (6,4)	-	250 (3,5)	125 (6,9)	250 (3,5)	250 (3,7)	-	250 (4,3)	-
M. bovis BCG SN 2001		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RAW-RG 0 ^{***})		0,7	0,8	0,9	4,3	1,1	2,3	6,9	2,3	3,7	1,2	2,9	3,6
M. marinum 12 247-72	I	-	-	250 (1,4)	62 (6,4)	250 (6,1)	250 (1,7)	62 (6,9)	250 (1,7)	250 (1,9)	-	250 (2,1)	-
M. kansasii 3 222-72		250 (2,1)	-	-	62 (12,8)	125 (1,6)	62 (14,0)	62 (14,0)	125 (6,9)	-	-	-	-
RAW-RG I		0,7	-	0,5	6,4	2,7	5,2	6,9	2,9	0,6	-	0,7	-
M. scrofulaceum 12 116	II	-	-	-	125 (6,4)	250 (3,2)	125 (6,9)	62 (14,0)	250 (3,5)	125 (7,5)	-	-	125 (10,7)
M. aquae SN 701		-	-	-	250 (1,6)	250 (1,6)	250 (1,7)	125 (3,5)	-	-	-	-	-
RAW-RG II		-	-	-	2,7	1,6	2,8	5,8	1,2	2,5	-	-	3,6
M. intracellulare 3 605-72	III	-	-	-	125 (6,4)	250 (3,2)	250 (3,5)	125 (6,9)	250 (3,5)	-	-	-	-
M. avium 147-2		-	-	-	125	250	250	250	-	-	250	250	-
M. avium SN 303		-	-	-	250 (12,7)	-	-	250 (1,4)	-	-	-	-	-
M. terrae 1 616		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RAW-RG III		-	-	-	5,9	1,0	1,1	2,5	1,1	-	-	-	-
M. smegmatis ATCC 607	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M. phlei SN 101		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M. vaccae SN 976		-	-	-	250 (1,6)	-	250 (1,7)	250 (1,7)	250 (1,7)	-	-	-	-
M. fortuitum SN 201		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M. abscessus 1 688		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RAW-RG IV		-	-	-	0,6	-	0,6	0,6	0,6	-	-	-	-
RAW-Spektrum		0,28	0,16	0,3	4,1	1,3	2,5	4,7	1,6	1,4	0,2	0,7	1,4

Tabelle 6: Antimykobakterielle Wirkung von ringssubstituierten N-Butyl-benzylaminen



Teststämme	Runyon-Gruppe	Verbindungsnummern																		
		60	61	64	68	69	70	71	72	73	74	75	76	78	80	81	86	87	89	90
		2-F	3-F	3-Cl	2-Br	3-Br	4-Br	3-J	2-CH ₃	3-CH ₃	4-CH ₃	2-OH	3-OH	3-OCH ₃	4-OC ₂ H ₅	4-OC ₃ H ₇	4-N(CH ₃) ₂	4-N(C ₂ H ₅) ₂	3-NO ₂	4-NO ₂
M. tuberculosis H 37 RV	0	250 ^{*)} (3,5) ^{**) (****)}	31 (28,6)	62 (15,6)	125 (9,5)	125 (9,5)	250 (4,7)	125 (11,3)	250 (3,4)	125 (6,9)	250 (3,4)	125 (7,0)	125 (7,0)	250 (3,8)	250 (4,0)	250 (4,3)	62 (16,3)	250 (4,6)	62 (16,4)	250 (4,1)
M. tuberculosis H 37 Ra		-	62 (14,3)	31 (31,2)	125 (9,5)	125 (9,5)	250 (4,7)	125 (11,3)	-	125 (6,9)	250 (3,4)	125 (7,0)	125 (7,0)	-	-	250 (4,3)	62 (16,3)	-	250 (4,1)	125 (8,2)
M. bovis BCG SN 2001		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RAW-RG 0 ^{***)}		1,2	14,3	15,6	6,3	6,3	3,1	7,5	1,1	4,6	2,3	4,7	4,7	1,3	1,3	2,9	5,4	1,5	6,8	4,1
M. Marinum 12 247-72	I	-	12,5 3,5	62 (7,8)	250 (2,4)	62 (9,5)	-	31 (22,8)	-	62 (6,9)	250 (1,7)	125 (3,5)	250 (1,8)	250 (1,9)	-	-	-	-	250 (2,0)	-
M. kansasii 3 222-72		-	31 (28,6)	31 (31,2)	62 (19,1)	62 (19,1)	-	250 (5,7)	-	-	250 (3,4)	125 (7,0)	125 (7,0)	250 (3,8)	-	-	250 (4,0)	-	125 (8,2)	-
RAW-RG I		-	10,7	13,0	7,2	9,5	-	9,5	-	2,3	1,7	3,5	2,9	1,9	-	-	1,3	-	3,4	-
M. scrofulaceum 12 116	II	250 (3,5)	31 (28,6)	62 (15,6)	125 (9,5)	125 (9,5)	-	250 (5,7)	-	-	250 (3,4)	-	250 (3,5)	-	-	-	62 (16,3)	250 (4,6)	62 (16,4)	250 (4,1)
M. aquae SN 701		-	125 (3,5)	250 (1,9)	125 (4,7)	-	-	125 (5,7)	-	-	-	-	125 (3,5)	-	-	-	-	-	250 (2,0)	-
RAW-RG II		1,2	10,7	5,8	4,7	3,2	-	3,8	-	-	1,0	-	2,3	-	-	-	5,4	1,5	6,1	1,4
M. intracellulare 3 605-72	III	250 (3,5)	62 (14,3)	125 (7,8)	125 (9,5)	125 (9,5)	-	125 (11,3)	250 (3,4)	125 (6,9)	250 (3,4)	250 (3,5)	250 (3,5)	250 (3,8)	-	250 (4,3)	-	-	250 (4,1)	250 (4,1)
M. avium 147-2		-	62 -	125 -	250 -	250 -	-	125 -	-	250 -	-	-	-	-	-	-	62 -	-	250 -	-
M. avium SN 303		-	125 (28,3)	125 (31,2)	-	-	-	250 (22,8)	-	250 (13,8)	250 (13,8)	-	-	-	-	-	-	-	250 (16,4)	-
M. terrae 1 616		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RAW-RG III		1,1	13,1	12,0	2,9	2,9	-	10,5	1,0	6,4	5,3	1,1	1,1	1,2	-	1,3	-	-	6,3	1,3
M. smegmatis ATCC 607	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M. phlei SN 101		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M. vaccae SN 976		-	250 (1,8)	250 (1,9)	250 (2,4)	250 (2,4)	-	250 (2,8)	-	250 (1,7)	250 (1,7)	250 (1,7)	250 (1,7)	-	-	-	125 (4,0)	-	250 (2,0)	-
M. fortuitum SN 201		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	250 (12,9)	-	-	-
M. abscessus 1 688		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RAW-RG IV		-	0,7	0,7	0,9	0,9	-	1,1	-	0,6	0,6	0,6	0,6	-	-	-	6,5	-	0,8	-
RAW-Spektrum		0,7	10,2	9,7	4,5	4,6	0,6	6,7	0,4	2,9	2,3	2,0	2,4	0,9	0,3	0,9	4,7	0,6	4,8	1,4

Legende siehe Tabelle 4

Die MHK-Werte (für totale Wachstumshemmung) der Vergleichssubstanzen sind in Tabelle 4a, die der ringsubstituierten (Typ I) und ringsubstituierten (Typ IV) Benzylamine in den Tabellen 5 und 6 aufgeführt.

Der Vergleich der einzelnen Verbindungen erfolgte aufgrund ihrer relativen antimykobakteriellen Wirkung (RAW_{1000}) gegenüber einem bestimmten Stamm, einer Gruppe von Stämmen (RAW_{1000} -Runyon Gruppe 0, I usw.) und dem gesamten Spektrum der benutzten Mykobakterien (RAW_{1000} -Spektrum).

Für die Berechnung der RAW_{1000} -Werte nach

$$RAW_{1000} = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{1}{c_i}}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{a_i}} \cdot 10^{-3}$$

c_i = MHK der Testsubstanz in $\mu\text{Mol/ml}$
 a_i = MHK der Bezugsubstanz Ethambutol in $\mu\text{Mol/ml}$
 n = Zahl der Testkeime

wurde als Bezugssubstanz Ethambutol verwendet.

3.3.1. Vergleichssubstanzen

Gegenüber der Runyon-Gruppe 0 zeigt INH die stärkste Wirkung ($RAW_{1000} = 5595$). Es folgen Thioazetazon und Rifampicin, das gegen alle 3 Teststämme wirksam ist. Ethambutol ist bezüglich seiner Wirkung gegenüber den Keimen der Runyon-Gruppe 0 mit Rifampicin vergleichbar. Entsprechend der RAW -RGO-Werte ergibt sich folgende Wirkungsabstufung:

INH > Thioazetazon > Rifampicin > Ethambutol > PAS >

Ethionamid > Streptomycin > Capreomycin > Kanamycin >
Viomycin > Prothionamid > Cycloserin > Thiocarlid >
Pyrazinamid.

Die getesteten Vergleichssubstanzen weisen in der Regel eine schwächere Wirkung gegen Keime der Runyon-Gruppen I, II und III auf. Es ergeben sich folgende Wirkungsabstufungen:
Runyon-Gruppe I > Runyon-Gruppe II > Runyon-Gruppe III.

Unter den Vergleichssubstanzen besitzt Ethambutol die größte Breitenwirkung. Von den 16 benutzten Mykobakterien-Stämmen werden 15 durch Ethambutol gehemmt, davon 12 bereits durch Konzentrationen von $\leq 4 \mu\text{g/ml}$. Nur gegen die Mykobakterien der Runyon-Gruppe IV zeigt Ethambutol eine leicht reduzierte Wirkung.

Eine schwächere Breitenwirkung zeigen auch die folgenden Tuberkulostatika (geordnet nach RAW-Spektrum-Werten):

INH > Capreomycin > Streptomycin > Thioazetazon > Kanamycin > Viomycin > Prothionamid > Cycloserin.

3.3.2. Benzylamine

Unter den ringunsubstituierten N-Alkyl-benzylaminen zeigen die mit C_4H_9 - (Nr. 6) und C_5H_{11} - (Nr. 11) N-Alkylresten die beste antimykobakterielle Wirkung. Die Verbindungen Nr. 6, 10, 11, 12 hemmen Vertreter aller Gruppen und weisen damit eine relativ breite antimykobakterielle Wirkung auf.

Eine wesentliche Verbesserung der antimykobakteriellen Eigenschaften wird durch Ringsubstitution erreicht. Dabei ist die meta-Stellung bevorzugt. Die besten Hemmeffekte besitzen die in 3-Stellung durch F, Cl, J und NO_2 und in 4-Stellung durch $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ substituierten N-Butylbenzylamine.

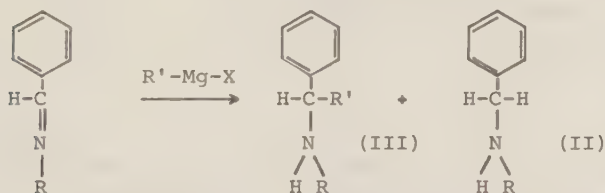
Die beste Verbindung ist N-Butyl-3-F-benzylamin, mit einer MHK von 31 $\mu\text{g/ml}$ gegenüber *M. tuberculosis* H 37 Rv. Der gleiche Keim wird in Middlebrook 7 H 9 - broth in einer Verdünnung von 16 $\mu\text{g/ml}$ gehemmt.

Abgesehen von der ausgeprägten tuberkulostatischen Wirkung zeigen Benzylamine eine deutliche Wirkung an Vertretern der Runyon-Gruppen I, II und III, sogenannte atypische Mykobakterien, deren pathogene Rolle erst in jüngerer Zeit stärker beachtet worden ist. Wegen der relativ guten Wirkung gegen *M. marinum* (64: 62 $\mu\text{g/ml}$; 69: 62 $\mu\text{g/ml}$; 71: 31 $\mu\text{g/ml}$; 73: 62 $\mu\text{g/ml}$) und *M. kansasii* und die Bedeutung speziell von *M. marinum* für Modellversuche zur Ermittlung leprostatischer Verbindungen (41) dürfte eine weitere Testung der Benzylamine auf diese Wirkung von Interesse sein.

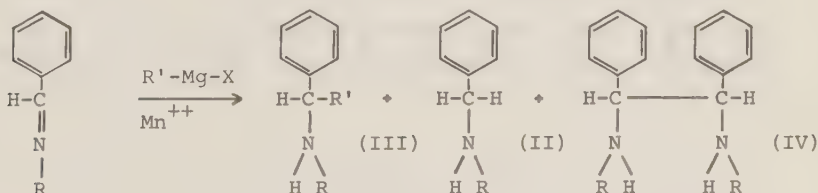
C. Untersuchungen zur Bildung von N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-
äthylendiaminen bei der Umsetzung von N-Alkyl-benzyliden-
denaminen mit Grignardreagentien

1. N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyläthylendiamine (ADA) aus Schiff'-
schen Basen und Grignardreagentien in Gegenwart von
Mangan-II-Chlorid

Läßt man klar filtrierte Lösungen von Grignardverbindungen auf N-Alkylbenzylidenamine einwirken, so entstehen neben geringen Mengen an N-Alkyl-benzylaminen (II) Additionsprodukte (III) (42).



Thies, Schönenberger und Borah (43) haben erstmals den Einfluß von Fremdmationen bei der Umsetzung von N-Butylbenzylidenamin mit Isopropylmagnesiumjodid untersucht und die Bildung von diastereomeren N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyläthylendiaminen (IV) nachgewiesen.



Zeller (44) hat in seinen Untersuchungen gezeigt, daß neben Chrom- und Titan-Ionen vor allem Manganionen eine dimerisierende Reduktion auslösen. Bei einem Zusatz von 5 Mol % Mangan-II-chlorid und Verwendung von Isopropylmagnesiumchlorid wird die Schiff'sche Base zu 80,6 % Dimerprodukten neben 13,4 % Additionsprodukt und Spuren von N-Butyl-benzylamin umgesetzt. Das Verhältnis der diastereomeren Äthylendiamine beträgt dabei 8,3/1 Racem- zu Mesoform.

Der Syntheseweg eröffnet eine Möglichkeit zur bevorzugten Darstellung von racemischen N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiaminen, die im Hinblick auf ihre tumorhemmende Wirksamkeit am Mammacarcinom der Ratte von Bedeutung sind (11).

Der vorliegende Befund hat uns veranlaßt, den Verlauf der Reaktion durch Variation der Organmetallverbindung, des N-Alkyl-benzylidenamins, der $MnCl_2$ -Menge, der Temperatur und des Lösungsmittels eingehender zu untersuchen.

1.1. Der Einfluß des N-Alkylrestes der Schiff'schen Base bei der Umsetzung mit Isopropylmagnesiumchlorid unter Zusatz von 5 Mol % Mangan-II-chlorid.

Das Bildungsverhältnis diastereomerer ADA ist in allen Fällen zu Gunsten der Racemform verschoben (vgl. Tab. 7). Mit wachsender N-Alkylkettenlänge steigt sowohl das Verhältnis Racemform zu Mesoform, als auch die Ausbeute an Dimerprodukten gegenüber dem Additionsprodukt. Zu stark verminderter Umsetzung führen N-Alkyl-benzylidenamine mit α -verzweigten N-Alkylresten (sek.-butyl 39,8%; tert.-butyl < 1% Dimerprodukte).

Tabelle 7: Umsetzung von N-Alkyl-benzylidenaminen mit Isopropylmagnesiumchlorid unter Zusatz von Mangan-II-chlorid.

Normalansatz: 50 mmol N-Alkyl-benzylidenamin

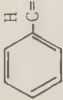
100 mmol Isopropylmagnesiumchlorid (ätherische Lösung)

2,5 mmol Mangan-II-chlorid

Reaktionsfolge: Das Grignardreagenz wird der Mischung aus Schiff'scher Base und MnCl_2 zugesetzt.

Reaktionsdauer: 4 Std.

Reaktionstemperatur: 37°C

	Ge-samt-verbr. ml ¹⁾	C ³⁾ Val-% ⁶⁾	C _r ml	C _r Val-%	C _m ml	C _m Val-%	A ²⁾ ml	A Val-%	B ⁴⁾ ml	B Val-%	D ⁵⁾ ml	D Val-%	C _r : C _m
-CH ₃ ⁷⁾		34,5		24,0		10,5		65,5	-	<1	-	<1	2,3 : 1
-CH ₂ CH ₃	97,9	52,7	42,2	43,0	9,5	9,7	28,8	29,4	-	<1	2,97	3,0	4,5 : 1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃	59,2	80,8	40,8	69,0	7,0	11,8	11,5	19,2	-	<1	-	<1	5,8 : 1
-CH(CH ₃) ₂	31,5	61,3	16,5	52,5	2,8	8,8	1,0	3,2	-	<1	11,2	35,5	6,0 : 1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	80,6	87,0	63,1	78,5	6,9	8,5	8,8	10,9	-	<1	1,9	2,1	9,2 : 1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	61,1	76,8	41,8	68,5	5,1	8,3	8,0	12,7	3,5	5,8	2,8	4,9	8,3 : 1
-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	50,0	39,8	16,3	32,6	3,6	7,2	1,1	2,2	4,9	9,9	24,0	48,1	4,5 : 1
-C(CH ₃) ₃	59,9	0,7	0,4	0,7	-	-	0,3	0,5	-	<1	59,2	98,8	

- 1) Verbrauch an n/100 p-Toluolsulfonsäure (E.3.)
- 2) A : 1-Phenyl-1-alkylamino-alkan (Addukt)
- 3) C : N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin
 C_r : Racemform C_m : Mesoform
- 4) B : N-Alkyl-benzylamin (monomeres Reduktionsprodukt)
- 5) D : N-Alkyl-benzylidenamin (nicht umgesetzte Schiff'sche Base)
- 6) Die Ausbeuten entsprechen den Äquivalentprozenten (Val-8) der gebildeten Amine, bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base.
- 7) Die Ausbeuten sind nach Destillation der Basen gewichtsanalytisch, das Racem-/Mesoform Verhältnis durch NMR Spektren bestimmt worden (siehe E.4.).

- 1.2. Der Einfluß des Alkylrestes der Organomagnesiumchloride bei der Umsetzung mit N-Butyl-Benzylidenamin unter Zusatz von 5 Mol% Mangan-II-chlorid.

Die Ergebnisse in Tab. 8 zeigen, daß die besten Ausbeuten an dimeren Reduktionsprodukten mit Grignardreagentien erzielt werden, deren Alkylreste α -ständig verzweigt sind. Zur bevorzugten Darstellung racemischer ADA erweist sich sek.-Butylmagnesiumchlorid als besonders günstig. Es führt zu einem Bildungsverhältnis Racem- : Mesoform von 11,9:1.

Grignardverbindungen mit unverzweigten Alkylresten neigen mehr zur Adduktbildung.

Tabelle 8: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Alkylmagnesiumchloriden unter Zusatz von Mangan-II-chlorid.

Normalansatz: 50 mmol N-Butyl-benzylidenamin
 100 mmol Grignardreagens (ätherische Lösung)
 2,5 mmol Mangan-II-chlorid

Reaktionsfolge: das Grignardreagens wird der Mischung aus Schiff'scher Base und $MnCl_2$ zugesetzt.
 Reaktionsdauer: 4 Std.
 Reaktionstemperatur: 37°C

R -Mg -Cl R =	Ge- samt- verbr. ml ¹⁾	C ³⁾ Val- % ⁶⁾	C _r ml	C _r Val-%	C _m ml	C _m Val-%	A ²⁾ ml	A Val-%	B ⁴⁾ ml	B Val-%	D ⁵⁾ ml	D Val-%	C _r : C _m
-CH ₂ CH ₂ CH ₃	69,6	16,1	7,6	10,9	3,6	5,2	49,5	71,1	-	<1	8,9	12,8	2,1 : 1
-CH(CH ₃) ₂	80,6	87,0	63,1	78,5	6,8	8,5	8,8	10,9	-	<1	1,9	2,1	9,2 : 1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	53,8	18,0	7,4	13,7	2,3	4,3	15,8	29,3	-	<1	28,4	52,7	3,2 : 1
-CH ₂ CH(OH) ₂	62,2	5,1	2,7	4,3	0,5	0,9	6,6	10,7	0,7	1,1	51,7	83,1	5,0 : 1
-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	42,6	93,2	36,7	86,0	3,1	7,2	1,6	3,8	1,3	3,0	-	<1	11,9 : 1
-C(CH ₃) ₃	44,9	77,6	28,1	62,5	6,8	15,1	4,5	10,0	1,1	2,5	4,5	10,0	4,1 : 1

Legende siehe Tabelle 7.

1.3. Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Methyl- und Phenyl-magnesiumjodid unter Zusatz von 5 Mol % Mangan-II-chlorid

Durch Umsetzungen Schiff'scher Basen mit Methyl- oder Phenyl-magnesiumjodiden werden unter den Bedingungen des Normalansatzes keine Dimerprodukte erhalten.

Tabelle 9: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Organomagnesiumjodid in Gegenwart von Mangan-II-chlorid

Normalansatz: 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin
100 mMol Grignardreagenz
(ätherische Lösung)
2,5 mMol Mangan-II-chlorid

R- Mg- J R =	A u s b e u t e n		
	C	A	B
Methyl-	-	12,5 %	1 %
Phenyl-	-	88,0 %	6,5 %

C = dimeres Reduktionsprodukt

A = Addukt

B = monomeres Reduktionsprodukt

Das Ausbleiben der Dimerenbildung ist auf die relativ hohe Beständigkeit von Dimethylmangan und Diphenylmangan zurückzuführen (45). Alkylmagnesiumhalogenide, insbesondere Verbindungen, die β -ständigen Wasserstoff enthalten, werden durch den Zusatz von Mangan-II-ionen rasch unter Bildung von Alkan und Alken zer-
setzt. Eine Dimerisierung der Alkylradikale tritt nur in geringem

Tabelle 10: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid unter Zusatz verschiedener Mengen Mangan-II-chlorid.

Normalansatz: 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin
100 mMol Isopropylmagnesiumchlorid
(ätherische Lösung)

Reaktionsfolge: Das Grignardreagenz wird der Mischung aus Schiff'scher Base und $MnCl_2$ zugesetzt.

Reaktionszeit: 4 Std.

Reaktionstemperatur: 37°C

MnCl ₂ Mol % 1)	Ausbeute Val-% C 2)	C _r : C _m
1 3)	63,8	7,1 : 1
5	87,0	9,2 : 1
10	72,5	6,9 : 1
20	48,8	3,7 : 1
50	22,5	nicht berechnet
100	17,0	"

1) Die Werte sind auf die vorgelegte Schiff'sche Base bezogen.

2) C = N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin

C_r = Racemform C_m = Mesoform

Die Ausbeuten entsprechen den Äquivalentprozenten der gebildeten Amine, bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base.

3) A. Zeller (123)

Ausmaß auf. Tamura und Kochi (46) haben bei Methylmagnesiumjodid auch nach 10 Std. (25°C/THF) nur eine teilweise Zersetzung durch Mangan-II-ionen unter Bildung von Methan gefunden.

1.4. Der Einfluß der Mangan-II-chlorid - Konzentration bei der Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid

Den Einfluß der Mangan-II-chlorid-Konzentration von 1 bis 10 Mol % (bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base) hat A. Zeller (44) untersucht. Dabei hat sich gezeigt, daß der Gesamtumsatz und dimeres Reduktionsprodukt durch Erhöhung der MnCl_2 -Konzentration steigen, bei gleichzeitiger Verminderung des Additionsproduktes.

Eine weitere Erhöhung der MnCl_2 -Konzentration vermindert die Ausbeute von dimeren Reduktionsprodukten stark (vgl. Tab. 10; Abb. 1), während die Bildung harzartiger Produkte in den Vordergrund tritt.

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich ist, kann die Gesamtmenge an ÄDA bei gleichbleibender MnCl_2 -Konzentration (50 mMol) jedoch durch Erhöhung der Grignardmenge vermehrt werden. Für die Erzielung guter Ausbeuten an dimeren Reduktionsprodukten erweist sich somit das Konzentrationsverhältnis Grignardreagenz zu MnCl_2 von großem Einfluß. Am günstigsten sind katalytische Mengen MnCl_2 (z.B. 5 Mol %), die auch zur optimalen Bevorzugung der Racemform gegenüber der Mesoform führen.

Abb. 1: Umsetzung von 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin mit 100 mMol Isopropylmagnesiumchlorid unter Zusatz verschiedener Mengen MnCl_2

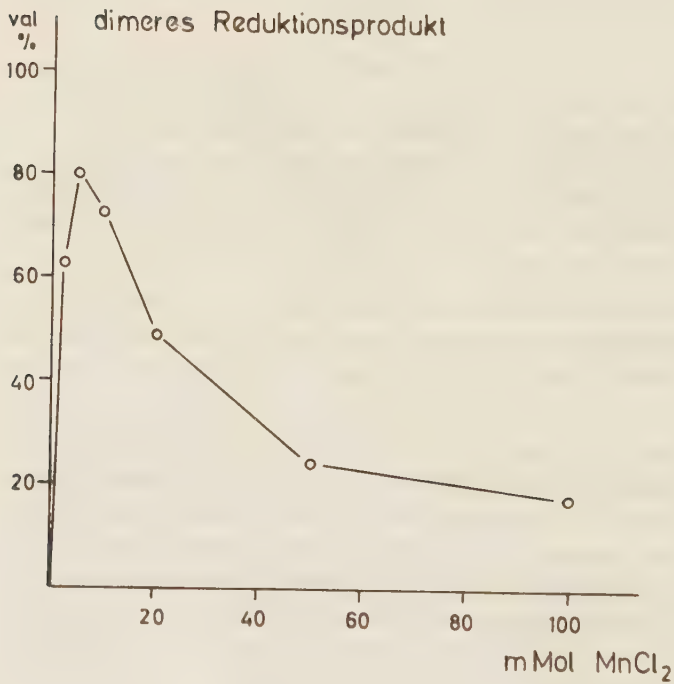


Tabelle 11: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Mangan-II-chlorid. Variation des Konzentrationsverhältnisses Grignardkomponente zu MnCl_2 .

Reaktionsansatz: 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin
mMol Grignardreagenz (THF-Lösung)

Reaktionsfolge: Die Schiff'sche Base wird der Mischung aus Grignardreagenz und MnCl_2 (Eisbad) zugesetzt.

Reaktionsdauer: 4 Std.

Reaktionstemperatur: 66°C

iso $\text{C}_3\text{H}_7\text{-Mg-Cl}$ mMol	MnCl_2 mMol	Ausbeute Val-% C 1)	$\text{C}_r : \text{C}_m$ 2)
50	50	<1	-
100	50	19,5	1,1 : 1
200	50	41,8	1,6 : 1
400	50	44,5	1,8 : 1
100	10	57,9	2,7 : 1
100	5	68,0	3,4 : 1

1) C = N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin

C_r = Racemform C_m = Mesoform

Die Ausbeuten entsprechen den Äquivalentprozenten der gebildeten Amine, bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base.

2) Bestimmung siehe E. 4.

1.5. Temperatur- und Lösungsmiteleinflüsse auf die Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Mangan-II-chlorid

Der Zusatz äquimolarer Mengen MnCl_2 (bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base) reduziert die Bildung dimerer Reduktionsprodukte stark. Dieser Effekt läßt sich durch eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit mittels Temperaturerniedrigung auf -30°C aufheben.

Wird im Grignardreagenz der Äther durch Toluol ersetzt, dann wird neben Spuren Mesoform überwiegend racemisches N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin gebildet. THF begünstigt die Entstehung der Racemform am wenigsten.

Während bei Ansätzen mit Äther als Lösungsmittel eine Erniedrigung der Temperatur auf 0°C kaum von Einfluß ist, wird in THF mit sinkender Temperatur die Bevorzugung der Racematbildung successive aufgehoben.

Tabelle 12: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid in Gegenwart von MnCl_2 bei Variation der Temperatur und des Lösungsmittels

Normalansatz: 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin
100 mMol Isopropylmagnesiumchlorid
mMol MnCl_2 (siehe Tab.)

Reaktionsfolge: Die Schiff'sche Base wird der Mischung aus Grignardreagenz und MnCl_2 (Eisbad) zugesetzt.

MnCl_2 mMol	Lösungs- mittel	Reakt.- Temp. °C	Reakt.- Zeit Std.	Ausbeute Val-% ¹⁾ C	$C_r : C_m$ ²⁾
5	Toluol	98	4	45,5	$C_m < 1 \%$
5	THF	66	4	68,0	3,4 : 1
5	Äther	37	4	72,5	6,9 : 1
50	THF	66	4	19,5	1,1 : 1
50	Äther	-30	48	70,4	2,1 : 1
10	THF	0	15	54,0	0,6 : 1
10	THF	37	4	70,2	1,7 : 1
10	THF	66	4	57,9	2,7 : 1
10	Äther	0	15	47,0	3,6 : 1
10	Äther	37	4	48,8	3,7 : 1

1) C = N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin

C_r = Racemform C_m = Mesoform

Die Ausbeuten entsprechen den Äquivalentprozenten der gebildeten Amine, bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base.

2) Bestimmung siehe E. 4.

1.6. Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Lithium-alkylen u. Lithiumarylen in Gegenwart von Mangan-II-chlorid

Manganorganische Verbindungen werden aus Organomagnesium-halogeniden in Gegenwart von Manganhalogeniden gebildet. Ihre Stabilität ist bei Kochi und Tamura (46) durch Messung der Zersetzungsprodukte Alkan und Alken beschrieben. Das in "statu nascendi" auftretende elementare Mangan ist als guter Hydrierungskatalysator für ungesättigte Verbindungen bekannt (47, 48). Die Darstellung solcher reaktionsfähiger Metallkolloide sollte auch auf anderem Wege gelingen:

- a) durch Umsetzung Lithiumorganischer Verbindungen mit Manganchloriden;
- b) durch Reduktion von Manganchloriden mit Kalium.

Durch Einwirkung von Alkyl- und Aryllithiumverbindungen auf Mangan-II-chlorid entstehen in Äther wenig, in THF gut lösliche braun bis violett gefärbte Organomanganverbindungen. Die Reaktionsmischung verliert, wie die Versuche in Tab. 13 zeigen, successive an Reaktivität. Dieser Befund ist auf eine Zersetzung der Manganalkyle zurückzuführen und steht im Einklang mit Umsetzungen von Reaktionsmischungen aus Grignardreagentien und Manganhalogeniden (44, 46).

Bei keiner der Umsetzungen von N-Butyl-benzylidenamin mit Alkyl-lithium in Gegenwart von $MnCl_2$ ist die Bildung dimerer Reduktionsprodukte nachweisbar. Neben geringen Mengen an monomeren Reduktionsprodukten, die durch Erhöhung des $MnCl_2$ -Zusatzes vermehrt werden, sind ausschließlich 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane aufzufinden. Die Versuche sind mit CH_3-Li , $(CH_3)_2CH-Li$, C_4H_9-Li , $(CH_3)_3C-Li$, C_6H_5-Li durchgeführt worden. Wegen der höheren Stabilität der $(CH_3)_2Mn$ und $(Ph)_2Mn$ Verbindungen ist in weiteren Ansätzen Toluol zugesetzt und auf $96^\circ C$ erhitzt worden. Durch thermische Zersetzung tritt kolloidales Mangan auf. Dimere Reduktionsprodukte waren jedoch nicht auffindbar.

Tabelle 13: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Lithiumisopropyl in Gegenwart von Mangan-II-chlorid

Normalansatz: 10 mMol N-Butyl-benzylidenamin
20 mMol Lithiumisopropyl (Pentan-
Lösung) MnCl_2 siehe Tab.

Reaktionszeit: 4 Std.

Reaktionstemperatur: 20°C

Reaktionsfolge: Der Mischung aus Schiff'scher Base und MnCl_2 wird das Lithiumalkylreagenz zugesetzt.

MnCl_2 mMol	A u s b e u t e n		
	A Val-% ¹⁾	B Val-%	C
2,5	74,2	1	-
10	72,0	nicht bestimmt	-
10 ²⁾	38,2	9,0	-
20 ²⁾	16,4	19,4	-
10 ^{2, 3)}	21,5	nicht bestimmt	-
10 ^{2, 4)}	1	nicht bestimmt	-
10 ⁵⁾	74,5	1	-

1) Ausbeuten entsprechen den Äquivalentprozenten der gebildeten Amine, bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base.

2) Reaktionsfolge: Der Mischung aus MnCl_2 und Lithiumisopropylreagenz (Kühlung im Eisbad) wird die Schiff'sche Base zugesetzt.

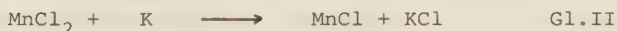
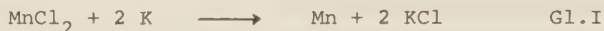
3) Zusatz der Schiff'schen Base nach 20 min.

4) Zusatz der Schiff'schen Base nach 60 min.

5) Reaktionstemperatur: -60°C Reaktionszeit: 15 Std.

1.7. Darstellung von hochaktivem Mangan und Umsetzung mit N-Butyl-benzylidenamin

Durch Reduktion von MnCl_2 mit metallischem Kalium in THF unter Stickstoffatmosphäre fallen bei Verwendung von 1 und von 2 Äquivalenten K elementare Mangankolloide an.



Die zugesetzte Schiff'sche Base wird in guten Ausbeuten (Gl. I 59,0 %; Gl. II 45,5 %) zum monomeren Produkt reduziert. ADA werden nicht gebildet.

Sowohl bei den Umsetzungen mit Mangandialkylen als auch bei der Reduktion von MnCl_2 mit Kalium ist das intermediäre Auftreten von Mangan- I-Verbindungen zu diskutieren, die als Elektronenüberträger fungieren können (Gl. II). Wie bereits erwähnt, zeichnen sich MnCl_2 , CrCl_3 und TiCl_4 durch ihre Fähigkeit zur dimerisierenden Reduktion bei Grignardumsetzungen aus. Chrom-II-chlorid ist durch Reduktion von CrCl_3 mit Zink und Salzsäure zugänglich (49) und gut an seiner blau gefärbten Lösung zu erkennen. Während jedoch CrCl_3 -RMgX-Gemische eine dimerisierende Reduktion auslösen, setzen Chrom-II-chlorid-Lösungen N-Butyl-benzylidenamin nur zu N-Butyl-benzylamin (35% Ausbeute) um. Eine Bildung von ADA aus N-Alkyl-benzylidenaminen und Mn^0 bzw. Mn I ist aufgrund der Versuche wenig wahrscheinlich.

1.8. Der Einfluß des Halogenidanteils der Grignardkomponente

Während für die Bildung von Dimerprodukten bei der Umsetzung von Grignardreagentien mit N-Butyl-benzylidenamin Schwermetallhalogenide (Cr, Ti, Mn) notwendig sind, ist der Halogenanteil des Grignardreagenzes von entscheidendem Einfluß für das Diastereomerenverhältnis. Reaktionen mit Isopropylmagnesiumjodid und -bromid führen zum Racem-/Mesoform-Verhältnis 1:1. Durch Isopropylmagnesiumchlorid wird 9,2 x mehr Racemat als Mesoform gebildet. Zum annähernd gleichen Ergebnis gelangt man, wenn anstelle von MnCl_2 Mangan-II-bromid verwendet wird. (Normalansatz, 5 mmol MnBr_2 , $C_r : C_m = 7,1 : 1$). Die dimerisierende Reduktion gelingt nicht in Gegenwart von metallischem Mangan. Erst der Zusatz von Spuren elementaren Broms führt wieder zu Dimerprodukten. Notwendig sind demnach Manganionen, um das Grignardreagens zu Magnesiummonohalogeniden zu reduzieren.

Bekanntlich lassen sich auch durch Mg/MgJ- und Mg/MgBr_2 -Gemische Dimerisierungsreaktionen durchführen (50, 51). Sie erzielen bei der Umsetzung mit N-Butyl-benzylidenamin in allen Fällen ein Diastereomerenverhältnis von 1:1, (Tab. 14), entsprechend der MnCl_2 katalysierten Reaktion mit $\text{iso-C}_3\text{H}_7\text{MgBr}$ bzw. -J.

Dieses Verhältnis wird auch durch den Zusatz von MnCl_2 zu Mg/MgBr_2 bzw. Mg/MgJ_2 nicht beeinflusst. Das Auftreten von Komplexverbindungen aus Schiff'schen Basen mit Halogeniden der Übergangsmetalle, die zu einer Verstärkung und Aufspaltung der C=N-Schwingungsbande bei 1650 cm^{-1} führen (44) ist weder für die Äthylendiaminbildung noch für die erhöhte Racematausbeute verantwortlich. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch Dimerisierungsversuche mit Benzpinakol als Reduktionsmittel (52). Durch thermische Spaltung des Benzpinakols entstehende Ketylradikale reagieren mit Schiff'schen Basen zu Aldimylradikalen, die sowohl zu dimerisieren als auch zu disproportionieren vermögen. MnCl_2 übt auch hier keinen Einfluß auf Ausbeute und Diastereomerenverhältnis aus.

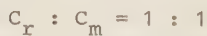
Versuche zur Dimerisierung mit dem System Mg/MgCl_2 sind nicht

Tabelle 14: Umsetzung von N-Alkyl-benzylidenaminen mit Mg/MgBr₂- und Mg/MgJ₂-Gemischen

Normalansatz: 50 mMol N-Alkyl-benzylidenamin
 200 mgA Magnesium (Späne)
 100 mMol Brom bzw. Jod
 Äther 50ml, Benzol 100ml
 Reaktionszeit: 12 Std.
 Reaktionstemperatur: 20°C

$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} = \text{N}-\text{R} \\ \\ \text{H} \end{array}$ R =	Mg/MgBr ₂	Mg/MgJ ₂
	Ausbeuten % d.Th.	
	C ¹⁾	C
-C ₂ H ₅	24,3	74,7 ²⁾
-C ₃ H ₇	37,8	
-CH(CH ₃) ₂	4,9	
-C ₄ H ₉	36,4	
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	34,2	
-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	27,8	
-C(CH ₃) ₃	2,4	

1) C = N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin



2) C_r : C_m = 1 : 1,2

gelungen. In benzolisch/ätherischer Lösung sind dazu Cl_2 mit Mg-Spänen zur Reaktion gebracht und anschließend mit der Schiff'schen Base umgesetzt worden. Auch eine Darstellung des Mg/MgCl_2 Systems durch Reduktion von wasserfreiem Magnesiumchlorid in THF unter Stickstoff mittels Kalium



hat nur zum monomeren Reduktionsprodukt der Schiff'schen Base geführt.

Die Bildung von Magnesiummonohalogeniden gelingt jedoch auch, wenn Grignardreagentien nicht von überschüssigem metallischem Magnesium und Magnesiumhalogenid befreit werden.

Nach dem Schlenk-Gleichgewicht entstehendes MgX vermag die Schiff'sche Base in guten Ausbeuten dimerisierend zu reduzieren (Tab. 15). Während bei Bromiden und Jodiden das Verhältnis von Racem-/Mesoform nicht beeinträchtigt wird, gelingt es, durch den Einsatz von Isopropylmagnesiumchlorid unter Mg-Zusatz die Racemform als Hauptprodukt in bevorzugter Weise zu erhalten. Die Erklärung ist in der Fixierung der Aldimylradikale durch koordinative Metall/Stickstoff-Bindungen zu finden, die nach Koppelung der ungepaarten Elektronen am α -Kohlenstoff zu cisständigen Stickstoffliganden und transständigen Phenylresten führt. Die Übergangsstruktur wird durch die starke Lewisäure MgCl gebildet, während MgBr und MgJ möglicherweise auch aufgrund der erheblich größeren Elektronenradien von Br und J nicht in der Lage sind, diese Fixierung der Aldimylradikale zu erreichen, die entgegen den Erwartungen zur Bildung des energetisch ungünstigeren Racemats führt. Während bei N-Alkyl-benzylidenaminen mit Li und Na nur N-Alkyl-benzylamine entstehen, wird Benzalanilin dimerisierend reduziert. Die vermehrte Racematbildung bei dieser Reaktion ist auf die Bildung eines dimeren Aldimylradikals zurückzuführen (53).

Tabelle 15: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid, -bromid und -jodid mit und ohne Zusatz von metallischem Magnesium.
Normalansatz: 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin
Reaktionszeit: 15 Std.

iso C ₃ H ₇ - Mg-X X =	RMgX mMol	Mg Zusatz mGA	A u s b e u t e n Val-%		C _r : C _m	Tempe- ratur °C	Lösungs- mittel
			A	C			
Cl	200	-	74,5	-	-	37	Äther
	200	-	81,6	-	-	98	Toluol
	100	100	41,2	25,8	1,5 : 1	37	Äther
Br	200	-	61,3	-	-	37	Äther
	200	-	53,0	-	-	98	Toluol
	100	100	29,0	31,2	1 : 1,05	37	Äther
J	200	-	52,8	-	-	37	Äther
	200	-	47,8	-	-	98	Toluol
	100	100	12,5	38,2	1 : 1,2	37	Äther

2. N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyläthylendiamine aus Schiff'schen Basen und Grignardreagentien in Gegenwart von metallischem Magnesium

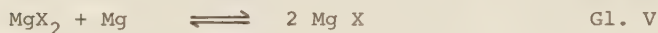
Alkylmagnesiumhalogenide reagieren mit N-Alkyl-benzyliden-aminen unter Bildung von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen neben geringen Mengen an N-Alkyl-benzylaminen. Weder hohe Verzweigung des Alkylrestes der Grignardkomponente, noch thermische Energie veranlassen eine homolytische Spaltung von RMgX und Bildung von Magnesiummonohalogeniden, die eine dimerisierende Reduktion auslösen (vgl. Tab. 15). Bekannt ist diese Reaktionsweise jedoch bei Verwendung von Triphenyl-methylmagnesiumchlorid (54).

Dimerprodukte werden stets aufgefunden, wenn nicht umgesetztes Magnesium nach der Herstellung der Grignardreagentien nicht entfernt wird (42, 55, 56, 57). Während jedoch Magnesium in der Lage ist, Aceton dimerisierend zu reduzieren (58), haben Gomberg und Bachmann (59) nachgewiesen, daß die Bildung von Benzpinakol aus Benzophenon durch Organomagnesiumhalogenide nicht alleine dem überschüssigen metallischen Magnesium zugeschrieben werden kann.

Auch im vorliegenden Fall ist eine Reduktion der Schiff'schen Base durch Magnesium nicht möglich. Erst durch Zusatz protonenhaltigen Lösungsmittels wie z.B. Alkohol wird die Reduktion eingeleitet, und zwar in guten Ausbeuten zum Monomerprodukt. Auch eine Aktivierung des Magnesiums mit HgCl_2 oder der Einsatz von hochaktivem Magnesium, das durch Reduktion von MnCl_2 mit Kalium in THF unter Stickstoff dargestellt worden ist (63), führen zur Bildung von N-Alkyl-benzylaminen.

Ein Überschuß an metallischem Magnesium im Grignardreagenz

verursacht das Auftreten von Magnesiummonohalogeniden. In ca. 0,1 molaren und geringer konzentrierten ätherischen Lösungen liegt die metallorganische Verbindung weitgehend als monomerer oder dimerer Ätheratkomplex vor (60). Nach dem "Schlenk-Gleichgewicht" bildet sich MgX_2 (Gl. IV), welches nach Gleichung V zu Magnesiummonohalogeniden reagiert.



Wie die Ausbeute an Dimerprodukten zeigt (Tab. 15), nimmt die Tendenz zur Magnesiummonohalogenidbildung von Chlorid über Bromid zu Jodid zu. Durch Erhöhung der Temperatur von 37° auf 66°C und Einsatz von THF als Lösungsmittel wird das Gleichgewicht zugunsten der MgX -Bildung verschoben. Neben geringen Mengen an Additionsprodukt (11,5 %) werden somit 70,4 % N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin erhalten (siehe Tab. 16, Seite 51).

2.1. Einfluß der Mg-Konzentration im Grignardreagenz auf die Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid

Bei gleichbleibender Konzentration Schiff'scher Base wie Grignardreagenz wächst die Ausbeute an dimeren Reduktionsprodukten mit steigender Menge an Magnesium. Die Bildung von Additionsprodukt nimmt etwa im selben Maße ab (Tab. 16). Die filtrierte Grignardlösung setzt die Schiff'sche Base zum 1-Phenyl-1-butylamino-2-methylpropan um.

Wird die Konzentration des Magnesiums konstant gehalten und die des Alkylhalogenids, d.h. der Grignardverbindung variiert, so findet man ebenfalls mit zunehmender Menge Grignardreagenz eine vermehrte Bildung an N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylen-diaminen (Tab. 17). Bei allen Reaktionen entstehen neben nicht umgesetzter Schiff'scher Base auch geringe Mengen an N-Butyl-benzylamin. Keine Reaktion zeigt sich, wenn das Grignardreagenz vom überschüssigen Mg entfernt und dann die Schiff'sche Base zugesetzt wird.

Bei allen Umsetzungen, die zu dimeren Reduktionsprodukten führen, wird nach dem Zusatz der Schiff'schen Base metallisches Magnesium verbraucht. Die Menge des zur Reaktion gebrachten Magnesiums steht in konstantem Verhältnis zur Bildung der dimeren Reduktionsprodukte. Bei der Darstellung von IsopropylMgCl aus 100 mmol iso-C₃H₇Cl und 100 mgA Mg in THF verbleiben 17,1 mgA Mg unumgesetzt. Diese Menge wird während der Reaktion mit der Schiff'schen Base vollständig aufgelöst und führt zur Reduktion von 21,8 mmol Schiff'scher Base zu N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthyldiamin (43,7 Val-%) (Tab. 18). Bei genügend großem Überschuß an Magnesium (≥ 200 mgA) und 100 mmol iso-C₃H₇Cl zur Grignarddarstellung wird ein Magnesiumverbrauch von 37,0 mgA festgestellt, der 35,2 mmol Schiff'sche Base dimerisierend zu reduzieren vermag.

Tabelle 16: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Magnesium. Die Abhängigkeit von der Konzentration des Magnesiums.

Ansatz: 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin

100 mMol iso-C₃H₇Cl

Mg s.Tab., Lösungsmittel: THF

Reaktionszeit: 15 Std.

Reaktionstemperatur: 66°C

Reaktionsfolge: Die Schiff'sche Base wird der Mischung aus Grignardreagenz und Mg zugesetzt.

Mg mGA	Ausbeuten Val-% ¹⁾	
	A	C
400 ²⁾	3,2	71,8
400	8,4	70,2
200	11,5	70,4
150	22,6	59,8
100	28,0	43,7
100 ³⁾	61,5	-

1) Die Ausbeuten entsprechen den Äquivalentprozenten (Val-%) der gebildeten Amine, bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base. Monomeres Reduktionsprodukt und unumgesetzte Schiff'sche Base sind nicht berechnet worden.

A = 1-Phenyl-1-butylamino-2-methylpropan

C = N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin

2) 200 mMol isoC₃H₇Cl

3) Grignardreagenz ist vor Zugabe der Schiff'schen Base vom nicht umgesetzten Magnesium befreit worden.

Tabelle 17: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Iso-propylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Magnesium. Die Abhängigkeit von der Konzentration des Grignardreagenzes.

Ansatz: 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin

200 mGA Magnesium

Reaktionszeit: 15 Std.

Reaktionstemperatur: 37°C

Reaktionsfolge: Die Schiff'sche Base wird der Mischung aus Grignardreagenz und Mg zugesetzt.

iso-C ₃ H ₇ Cl mMol	Ausbeuten Val-% ¹⁾	
	A	C
100	41,2	25,8
50	nicht be- stimmt	14,7
25	"	9,1
100 ²⁾	-	-

1) Die Ausbeuten entsprechen den Äquivalentprozenten (Val-%) der gebildeten Amine, bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base. Monomeres Reduktionsprodukt und nicht umgesetzte Schiff'sche Base sind nicht berechnet worden.

A = 1-Phenyl-1-butylamino-2-methylpropan

C = N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin

2) Das Grignardreagenz ist vor Zugabe der Schiff'schen Base mit Äther unter N₂ extrahiert worden.

Tabelle 18: Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Magnesium

Ansatz: 50 mmol N-Butyl-benzylidenamin Reaktionszeit: 15 Std.
 100 mmol iso-C₃H₇Cl Reaktionstemperatur: 66°C

Mg s. Tab., Lösungsmittel: THF

Reaktionsfolge: Die Schiff'sche Base wird der Mischung aus Grignardreagenz und Magnesium zugesetzt.

Mg	Ausbeuten Val-% 1)							$C_r : C_m$
	C	C_r	C_m	A	B	D		
mGA								
100	43,7	38,6	6,1	23,0	12,0	16,1	6,2 : 1	
200	70,4	48,6	21,8	11,5	8,0	10,2	2,2 : 1	

1) Die Ausbeuten entsprechen den Äquivalentprozenten der gebildeten Amine, bezogen auf die vorgelegte Schiff'sche Base.

C = N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin C_r = Racemform C_m = Mesoform

A = 1- Phenyl-1-butylamino-2-methylpropan

B = N-Butyl-benzylamin

D = N-Butyl-benzylidenamin

2.2. Die Bedeutung des Halogenanteils der Grignardkomponente bei der Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Magnesium

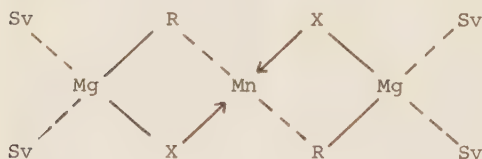
Nach Gleichung IV und V werden Magnesiummonohalogenide erhalten, welche die Bildung von Äthylendiaminen veranlassen. Durch MgCl wird eine bevorzugte Darstellung der Racemform gegenüber der Mesoform in Verhältnis von 6,2 : 1 ausgelöst (Tab. 18).

Der Halogenanteil der Grignardkomponente läßt sich durch Zusatz von Dioxan zur ätherischen Grignardlösung verringern (60, 61). Wird die vom ausgefällten MgX_2 filtrierte klare Lösung, die einer Anreicherung von Dialkylmagnesium entspricht, mit Magnesium und N-Butyl-benzylidenamin zur Reaktion gebracht, so findet man neben der Hauptmenge an Additionsprodukt nur Spuren an dimeren und monomeren Reduktionsprodukten. Die Anwesenheit des Halogenidrestes ist somit auch zur Bildung von Dimerprodukten notwendig.

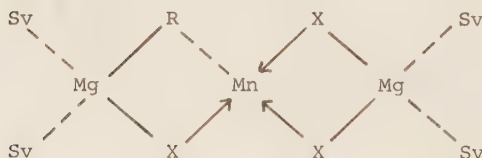
3. Die Reduktionsvorgänge bei der Umsetzung von N-Butylbenzylidenamin mit Isopropylmagnesiumchlorid in Gegenwart von $MnCl_2$

Die Reaktion von $RMgX$ und $MnCl_2$ im stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 oder 2:1 führt zur Bildung von Dialkylmangan, welches zu Olefin, Paraffin und atomarem Mangan zerfällt (Gl. IV u. VII). Das kolloidale Metall lagert sich zu größeren inaktiven Aggregaten zusammen und fällt als schwarzes Pulver feindispers aus. Eine Dimerisierung der Schiff'schen Base bleibt aus.

Mit zunehmender Erhöhung des Molverhältnisses von Grignardreagenz zu $MnCl_2$, insbesondere bei Verwendung katalytischer Mengen von $MnCl_2$, werden braun-violette Äther- oder THF-Flüssigkeiten erhalten, welche O-wertiges Mangan enthalten und hohe katalytische Aktivität für die dimerisierende Reduktion von Schiff'schen Basen besitzen. Das Metall wird dabei von Grignardreagenz komplexiert und in "Lösung" gehalten. Als mögliche strukturelle Einheiten könnten die Komplexe A und B angenommen werden.



A

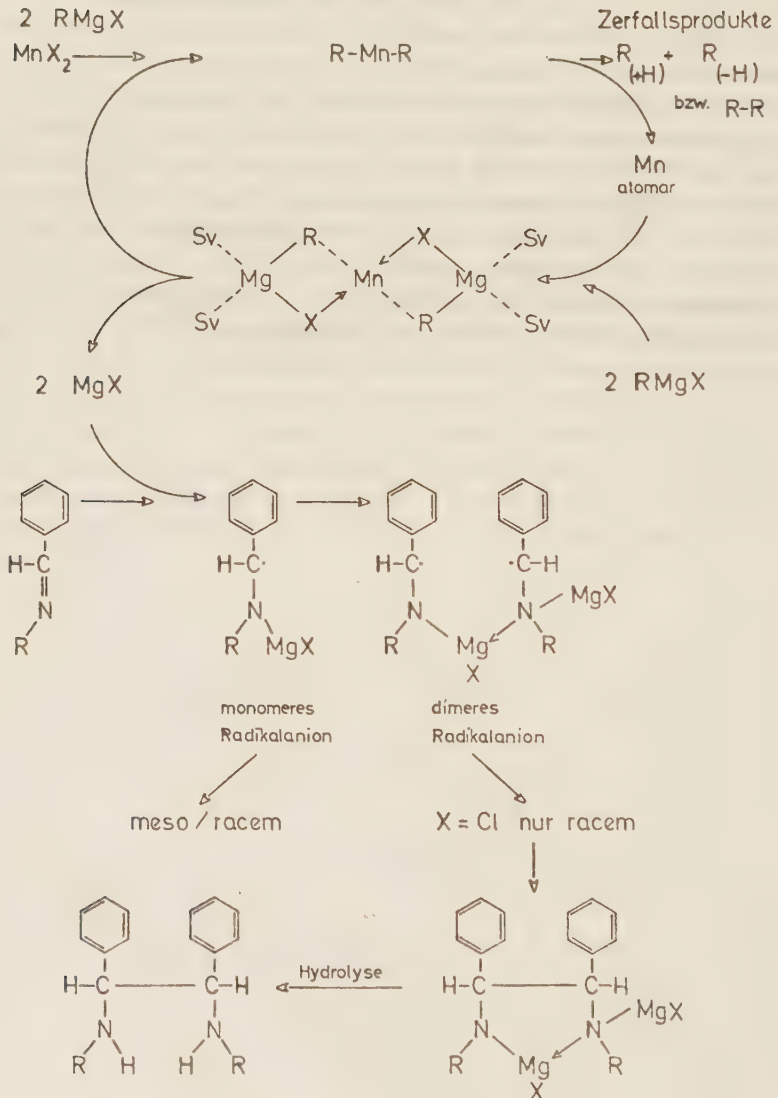


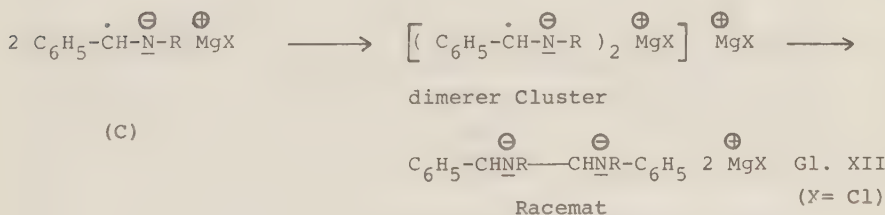
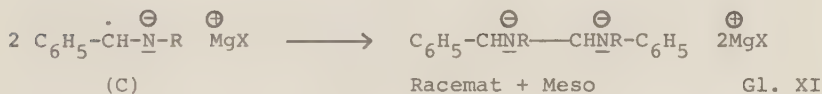
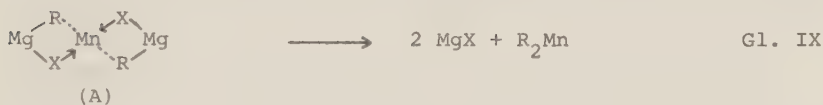
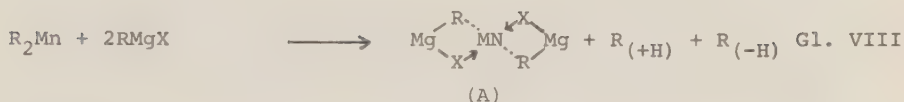
B

(Sv = Solvent)

Ob es sich um eine echte Lösung der Komplex-Partikel handelt, ist nicht geklärt. Abraham und Hogarth (62) haben solche katalytisch aktiven Partikel, die beim Zusatz katalytischer Mengen CoCl_2 zu ätherischen Methylmagnesiumjodidlösungen entstehen, untersucht und festgestellt, daß ihre Größe zwischen 20 und 1000 Å liegt und sie nicht ferromagnetisch sind. Die Stabilität der Mangan-Grignard-Komplexe ist für eine Reihe von Alkyl-magnesiumhalogeniden bei Kochi und Tamura (46) beschrieben. Sie zerfallen unter Bildung von Alken und Alkan, wobei auch in geringen Mengen eine Dimerisierung der Alkylradikale auftritt. Die Gleichung VII ist nicht ausgeglichen, da zugleich Manganhydride entstehen, welche durch Reduktion des Alkens zu vermehrter Alkanproduktion führen (46). Der Komplex (A, B) zerfällt zu MgX und Dialkylmangan, aus dem sich unter Abspaltung von Alken und Alkan metallisches Mangan bildet.

Abb. 2: Reaktionsschema der durch MnCl_2 katalysierten Grignard-reduktion Schiff'scher Basen





Während Mangan durch überschüssiges Grignardreagenz komplexiert (VIII), nach Zerfall zu R_2Mn und MgX (X) erneut in den Reaktionszyklus nach Gleichung VII eintritt, erfolgt durch Magnesiummonohalogenid der Angriff auf N-Alkyl-benzylidenamin unter Bildung von Radikalanion C (X). Die Aldimylradikale (Gl. XI) kuppeln statistisch zu racem und meso-N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthyldiamin oder nach Bildung des dimeren Radikals ausschließlich zum Racemat.

D. Untersuchungen zur Antidepressiven Wirkung von
1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen

Das Wirkungsbild der Antidepressiva wird durch ihren Einfluß auf adrenerge und cholinerge Mechanismen geprägt. Die größte Bedeutung kommt den sympaticomimetischen Effekten zu (64, 65). Der Wirkmechanismus ist Cocain-artig, d.h. die Rückresorption freigesetzten Noradrenalins wird blockiert (66, 67). In Dosierungen, die noch keine Erregung hervorrufen, hemmt Cocain die durch Reserpin ausgelöste Sedation und führt zu einer für Antidepressiva charakteristischen Erregung mit kompulsiver Komponente (68).

Andererseits weisen Antidepressiva wie auch Cocain ausgeprägte zentrale und periphere anticholinerge Effekte auf (69). Bekanntlich enthalten auch Anticholinergica wie Bay 1433 (69) sowie Atropin oder Scopolamin antidepressive Wirkungsqualitäten (70, 71).

Besonders potente Antidepressiva sollten daher unter Substanzen zu suchen sein, die einerseits möglichst starke indirekte adrenomimetische Effekte aufweisen, zum anderen aber durch lytische Eigenschaften eine Modulierung und Verstärkung der Wirkung hervorrufen (72).

Diese Vorstellungen werden augenscheinlich durch das pharmakologische Wirkungsspektrum von Noxiptilin (Bay 1521) bestätigt (69).

In der vorliegenden Arbeit werden 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane eingehend auf eine mögliche thymoleptische Wirkung untersucht.

Primäre, sekundäre und tertiäre 1-Phenyl-1-amino-alkane weisen verschiedenartige pharmakologische Effekte auf. In erster Linie wird über adrenotrope (12, 14, 73) und lytische Wir-

kungsqualitäten (1, 21, 22, 23, 25, 26, 73) berichtet.

Versuche, die in unserem Arbeitskreis mit 1-Phenyl-1-methyl-amino-pentan durchgeführt wurden, weisen die Substanz als zentrales Analeptikum aus, das neben geringen spasmolytischen gute lokalanästhetische Eigenschaften besitzt. Andererseits konnten wir bei der homologen Verbindung 1-Phenyl-1-butyl-amino-heptan keine analeptische Wirkung beobachten. Sie führt zu einer deutlichen Verlängerung der Evipannarkose und zeigt ausgeprägte lokalanästhetische sowie spasmolytische Eigenschaften. Sedative Effekte sind nur schwach ausgeprägt. Ein ähnliches Wirkungsspektrum wie 1-Phenyl-1-butylamino-heptan besitzen Antidepressiva. Sie zeichnen sich weder durch analeptische noch sedative Eigenwirkung aus, potenzieren aber Amphetamin- und Hexobarbitalwirkungen (64, 74).

Diese Befunde haben uns veranlaßt, eine Reihe von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen auf antidepressive Wirkungsqualitäten zu überprüfen. Insbesondere soll durch Variation der N-Alkyl- und α -Alkylgruppen der Einfluß des Verzweigungsgrades, sowie der Alkylkettenlänge auf das pharmakologische Wirkungsspektrum geklärt werden.

1. Versuchsplanung

Die Auffindung eines geeigneten Versuchssystems zur Erfassung aktiver Psychopharmaka ist mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Sieht man von der Problematik der Übertragbarkeit von Ergebnissen am Versuchstier auf den Menschen ab, so versagen übliche Methoden zur Messung der Wirkung von Pharmaka im Falle der Thymoleptika. Die antidepressiven Eigenschaften von Thymoleptika geben sich nur am depressiven Patienten zu erkennen, während sie am gesunden Menschen praktisch wirkungslos sind. Da ein direkter Test an depressiven Tieren nicht möglich ist, wird stattdessen auf das Vorliegen eines Wirkungsspektrums geprüft, das für Thymoleptika als charakteristisch gilt (68). Im einzelnen sind zur Beurteilung der zu untersuchenden Verbindungen folgende Testmethoden herangezogen worden:

- I. Bestimmung der Spontanmotilität
- II. Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose
- III. Reserpinantagonismus

Zur eingehenderen pharmakologischen Prüfung der interessantesten Substanzen:

- IV. Potenzierung der Noradrenalinwirkung am isolierten Vas deferens der Ratte
- V. Bestimmung der Monaminoxidasehemmung
 - a) in vitro
 - b) in vivo
- VI. Spasmolytische Wirkung am isolierten Ratten-
jejunum
- VII. Oxotremorinantagonismus
- VIII. Bestimmung der Toxizität

2. Pharmakologische Prüfungen

2.1. Zur Beeinflussung der Spontanmotilität

2.1.1. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung

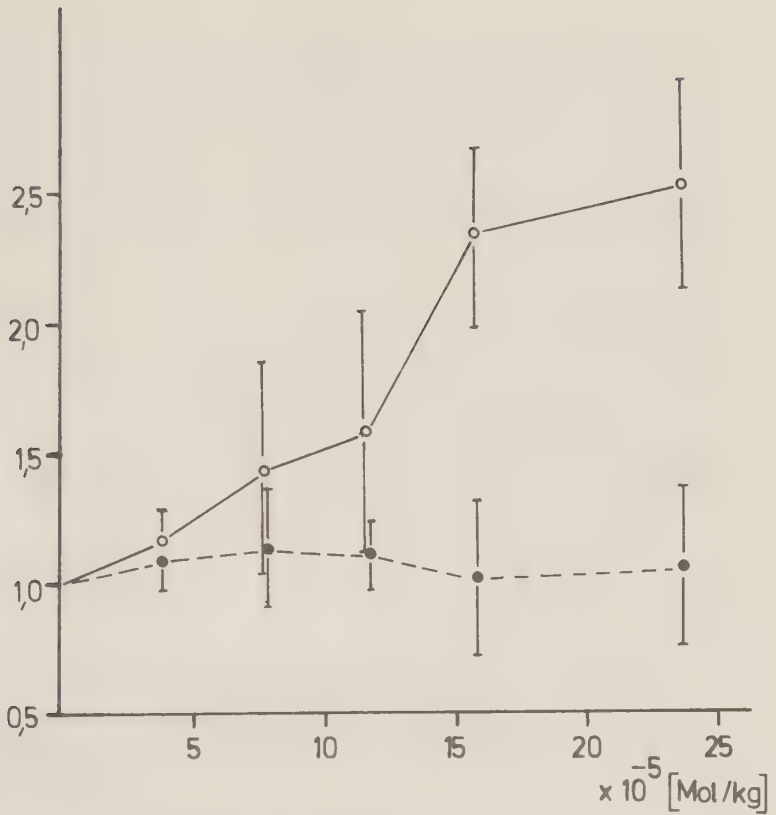


Abb. 3: Einfluß von Substanz 57 auf die Spontanmotilität

Abszisse: Dosierung in Mol/kg

Ordinate: $\frac{\text{Motilität - Versuch}}{\text{Motilität - Kontrolle}}$ (—)

Motilität vor Versuchsbeginn (----)

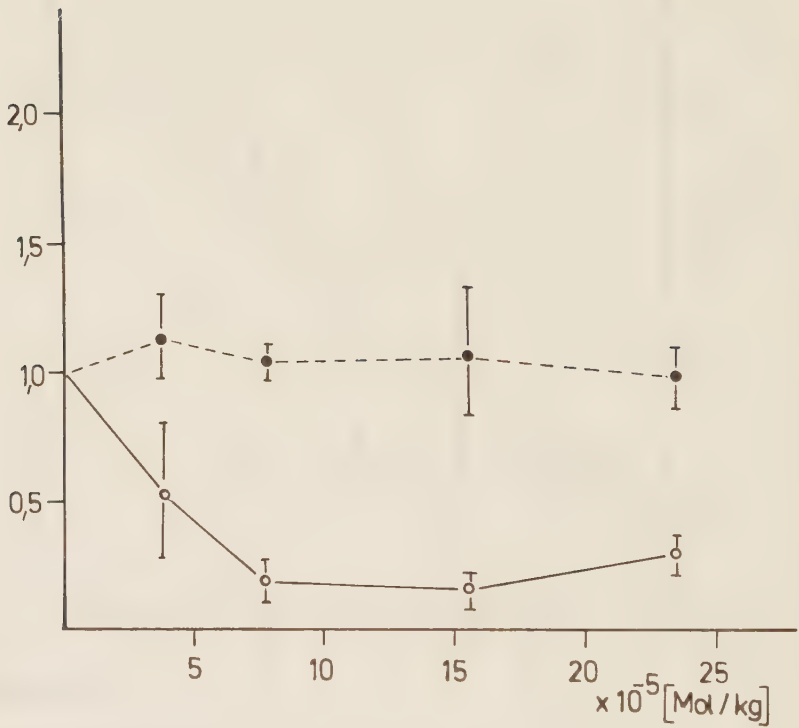


Abb. 4: Einfluß von Substanz 98 auf die Spontanmotilität.

Abszisse: Dosierung in Mol/kg

Ordinate: $\frac{\text{Motilität} - \text{Versuch}}{\text{Motilität} - \text{Kontrolle}}$ (—)

Motilität vor Versuchsbeginn (----)

Tabelle 19: Verbindungen 45 - 59 und 95 - 98;

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Vertrauensbereiche der Quotienten aus Motilität unter Substanzeinwirkung zu Motilität der Kontrollgruppe, sowie Mittelwerte ($\bar{y}$) und Vertrauensbereiche der Quotienten vor Versuchsbeginn. ($\alpha = 0,05$)

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg · 10 ⁻⁵	$\bar{y} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{y}}$	N	$\bar{x} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{x}}$	N	p t-Test
<u>45</u>	3,90	1,12 ± 0,11	6	0,96 ± 0,16	6	>0,05
	7,81	0,99 ± 0,08	6	1,01 ± 0,22	6	>0,05
	15,63	1,04 ± 0,12	6	1,52 ± 0,33	6	<0,01
	23,45	0,97 ± 0,12	6	1,77 ± 0,43	6	<0,005
<u>46</u>	3,90	1,07 ± 0,05	6	1,11 ± 0,16	6	>0,05
	7,81	1,04 ± 0,08	6	0,92 ± 0,26	6	>0,05
	15,63	0,98 ± 0,09	6	0,60 ± 0,23	6	<0,005
	23,45	0,99 ± 0,09	6	0,51 ± 0,26	6	<0,005
<u>47</u>	3,90	0,99 ± 0,18	6	0,89 ± 0,19	6	>0,05
	7,81	1,00 ± 0,07	6	0,74 ± 0,23	6	<0,025
	15,63	1,09 ± 0,11	6	1,41 ± 0,38	6	>0,05
	23,45	0,98 ± 0,08	6	1,56 ± 0,33	6	<0,005

Port. Tab. 19:

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg · 10 ⁻⁵	$\bar{y} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{y}}$	N	$\bar{x} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{x}}$	N	P t-Test
<u>48</u>	1,95	1,03 ± 0,20	6	1,10 ± 0,11	6	> 0,05
	3,90	0,95 ± 0,18	6	1,39 ± 0,43	6	< 0,05
	7,81	1,03 ± 0,06	6	1,67 ± 0,44	6	< 0,005
	15,63	1,02 ± 0,20	6	2,50 ± 0,7	6	< 0,001
<u>49</u>	3,90	1,02 ± 0,10	6	1,01 ± 0,14	6	> 0,05
	7,81	1,09 ± 0,15	6	1,05 ± 0,22	6	> 0,05
	15,63	0,96 ± 0,24	6	0,94 ± 0,07	6	> 0,05
	23,45	0,97 ± 0,17	6	0,89 ± 0,10	6	> 0,05
<u>50</u> *	7,01	1,09 ± 0,1	6	1,1 ± 0,1	6	> 0,05
	10,57	1,09 ± 0,1	6	0,61 ± 0,1	6	< 0,0005
	14,02	1,09 ± 0,1	6	0,43 ± 0,1	6	< 0,0005
	17,62	1,09 ± 0,1	6	1,07 ± 0,2	6	> 0,05
<u>51</u>	19,38	1,09 ± 0,1	6	1,25 ± 0,7	6	> 0,05
	3,90	1,09 ± 0,10	6	0,97 ± 0,21	6	> 0,05
	7,81	0,99 ± 0,05	6	0,93 ± 0,15	6	> 0,05
	15,63	0,98 ± 0,08	6	1,23 ± 0,30	6	> 0,05
	23,45	1,02 ± 0,05	6	2,59 ± 0,93	6	< 0,005

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg · 10 ⁻⁵	$\bar{y} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{y}}$	N	$\bar{x} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{x}}$	N	p t-Test
<u>52</u>	3,90	1,02 ± 0,20	6	0,99 ± 0,20	6	> 0,05
	7,81	1,00 ± 0,09	6	0,89 ± 0,18	6	> 0,05
	15,63	0,98 ± 0,18	6	0,78 ± 0,45	6	> 0,05
	23,45	1,04 ± 0,16	6	1,82 ± 1,05	6	> 0,05
<u>53</u>	3,90	1,04 ± 0,24	6	0,88 ± 0,26	6	> 0,05
	7,81	6,99 ± 0,40	6	0,76 ± 0,47	6	> 0,05
	15,63	1,03 ± 0,05	6	0,65 ± 0,17	6	< 0,001
	23,45	0,98 ± 0,08	6	0,43 ± 0,08	6	< 0,001
<u>54</u>	3,90	1,06 ± 0,10	6	1,06 ± 0,35	6	> 0,05
	7,81	0,99 ± 0,14	6	1,39 ± 0,25	6	< 0,01
	15,63	0,95 ± 0,09	6	1,78 ± 0,74	6	< 0,02
	23,45	0,99 ± 0,04	6	1,97 ± 0,55	6	< 0,005
<u>55</u>	3,90	0,98 ± 0,12	6	1,10 ± 0,20	6	> 0,05
	7,81	0,95 ± 0,08	6	1,01 ± 0,26	6	> 0,05
	11,73	1,01 ± 0,07	6	1,81 ± 0,59	6	< 0,01
	15,63	1,07 ± 0,23	6	1,78 ± 0,51	6	< 0,005
	23,45	0,96 ± 0,30	6	2,06 ± 1,34	6	< 0,001

Forts. Tab. 19:

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg · 10 ⁻⁵	$\bar{y} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{y}}$	N	$\bar{x} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{x}}$	N	p, t-Test
<u>56</u>	3,90	1,09 ± 0,16	6	1,02 ± 0,08	6	> 0,05
	7,81	0,99 ± 0,09	6	1,04 ± 0,19	6	> 0,05
	15,63	0,99 ± 0,24	6	0,99 ± 0,06	6	> 0,05
	23,45	1,02 ± 0,11	6	0,65 ± 0,25	6	< 0,005
<u>57</u>	3,90	1,10 ± 0,11	6	1,18 ± 0,12	6	> 0,05
	7,81	1,15 ± 0,21	6	1,44 ± 0,39	6	> 0,05
	11,73	1,12 ± 0,12	6	1,60 ± 0,46	6	< 0,05
	15,63	1,02 ± 0,29	6	2,37 ± 1,23	6	< 0,025
	23,45	1,07 ± 0,30	6	2,52 ± 0,40	6	< 0,001
<u>58</u>	3,90	1,09 ± 0,10	6	1,10 ± 0,14	6	> 0,05
	7,81	1,08 ± 0,13	6	1,33 ± 0,25	6	> 0,05
	15,63	1,03 ± 0,09	6	1,64 ± 0,48	6	< 0,02
	23,45	1,01 ± 0,10	6	1,71 ± 0,54	6	< 0,005
<u>59</u>	3,90	0,98 ± 0,14	6	0,95 ± 0,11	6	> 0,05
	7,81	0,97 ± 0,12	6	0,94 ± 0,05	6	> 0,05
	15,63	1,01 ± 0,10	6	0,84 ± 0,12	6	< 0,05
	23,45	1,01 ± 0,12	6	1,06 ± 0,22	6	> 0,05

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg · 10 ⁻⁵	$\bar{y} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{y}}$	N	$\bar{x} \pm (t, \alpha) \cdot s_{\bar{x}}$	N	p t-Test
<u>95</u> *	3,72	1,02 ± 0,2	6	0,99 ± 0,2	6	> 0,05
	6,99	1,02 ± 0,2	6	0,58 ± 0,4	6	< 0,05
	14,02	1,02 ± 0,2	6	0,48 ± 0,4	6	< 0,01
	19,44	1,02 ± 0,2	6	1,24 ± 0,9	6	> 0,05
	25,03	1,02 ± 0,2	6	5,83 ± 2,4	6	< 0,0005
<u>96</u> *	3,50	1,08 ± 0,2	6	1,06 ± 0,3	6	> 0,05
	7,01	1,08 ± 0,2	6	1,14 ± 0,2	6	< 0,05
	14,02	1,08 ± 0,2	6	1,45 ± 0,4	6	< 0,05
	25,03	1,08 ± 0,2	6	2,22 ± 0,3	6	< 0,0005
<u>97</u> *	3,50	1,03 ± 0,2	6	1,05 ± 0,3	6	> 0,05
	7,01	1,03 ± 0,2	6	1,46 ± 0,2	6	< 0,025
	14,02	1,03 ± 0,2	6	2,1 ± 0,4	6	< 0,0025
	20,00	1,03 ± 0,2	6	2,99 ± 0,9	6	< 0,0005
	25,03	1,03 ± 0,2	6	6,23 ± 2,2	6	< 0,0005
<u>98</u>	3,90	1,13 ± 0,14	6	0,52 ± 0,25	6	< 0,001
	7,81	1,03 ± 0,06	6	0,19 ± 0,07	6	< 0,001
	15,63	1,06 ± 0,21	6	0,18 ± 0,05	6	< 0,001
	23,45	0,99 ± 0,13	6	0,31 ± 0,06	6	< 0,001

*) Die Testung der Verbindung ist von R. Burger (77) durchgeführt worden.

2.1.2. Diskussion

Aufgrund der ausgewogenen adrenomimetischen und lytischen Eigenschaften zeichnen sich Thymoleptika durch keinerlei Einfluß auf die Spontanmotilität aus (69). Eine Ausnahme bildet Imipramin, das eine leichte Chlorpromazin-ähnliche Sedation verursacht (74).

1-Phenyl-1-dimethylamino-2-methyl-propan ist als Analeptikum beschrieben (75). Andere 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane mit tertiärem Stickstoff zeigen jedoch erst in toxischen Dosen eine Steigerung der Motorik (73). Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde im Falle der sekundären 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane 96 und 97 eine starke Erhöhung der Spontanmotilität festgestellt. Eine solche Steigerung beim Übergang von tertiären zu sekundären und primären Aminen beobachtet man auch in der Reihe Dimethylamphetamin Methylamphetamin Amphetamin (76). Eine Abschwächung der erregenden Wirkung von 96 und 97 wird einerseits durch Ersatz der N-ständigen Methylgruppe durch n-C₄H₉- (45), zum anderen durch längere unverzweigte α -ständige Alkylketten (50, 95, 98) erhalten. Verbindung 95 übt in Dosierungen bis zu 47 mg/kg bereits einen motilitätsdämpfenden Einfluß aus (77).

Bei gleichbleibendem α -Isopropyl- und α -n-Butylrest wird durch eine Erhöhung des Verzweigungsgrades des N-ständigen Alkylrestes eine motilitätssteigernde Wirkung beobachtet (45, 46, 51, 52, 54, 55, 57 Abb. 3, 58). Auch die Verzweigung α -ständiger Alkylreste führt zur Motilitätserhöhung (47, 48). Eine Ausnahme bildet jedoch der sperrige tertiäre Butylrest, der einen sedierenden Effekt zur Folge hat (49, 53, 56, 59).

Bei zahlreichen Verbindungen kommt eine signifikante Steigerung der Motorik erst in Dosen ab 15,6 bis 23,4 x 10⁻⁵ Mol/kg zum Ausdruck und scheint an die Toxizität der Substanzen eng gekoppelt zu sein. Auch Cocain zeichnet sich durch eine Erhöhung der Motorik aus, die in höheren Dosen zu Tremor, Konvulsionen, Hyperreflexie und klonisch-tonischen Krämpfen führt (78). Gleichartige Symptome werden bei den untersuchten Verbindungen, vor allem denjenigen mit kurzkettigen, verzweigten α - und N-Alkylresten, im subtoxischen Dosisbereich wahrgenommen.

Die Verbindungen 46, 53, 50, 95 Abb. 4 vermindern die Spontanaktivität, wie dies von Chlorpromazin, aber auch hohen Dosen von Imipramin bekannt ist (69). Vor allem unter dem Einfluß der Substanzen 50 und 95 wird bei den Versuchstieren ein Verhalten beobachtet, wobei die Tiere zwar wach sind, aber Bewegungen aus eigenen Antrieb unterlassen. Ein dem hypokinetisch-rigidem Syndrom ähnlicher Zustand, wie er von Neuroleptika verursacht wird, ist anzunehmen.

2.2. Zur Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose

2.2.1. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung

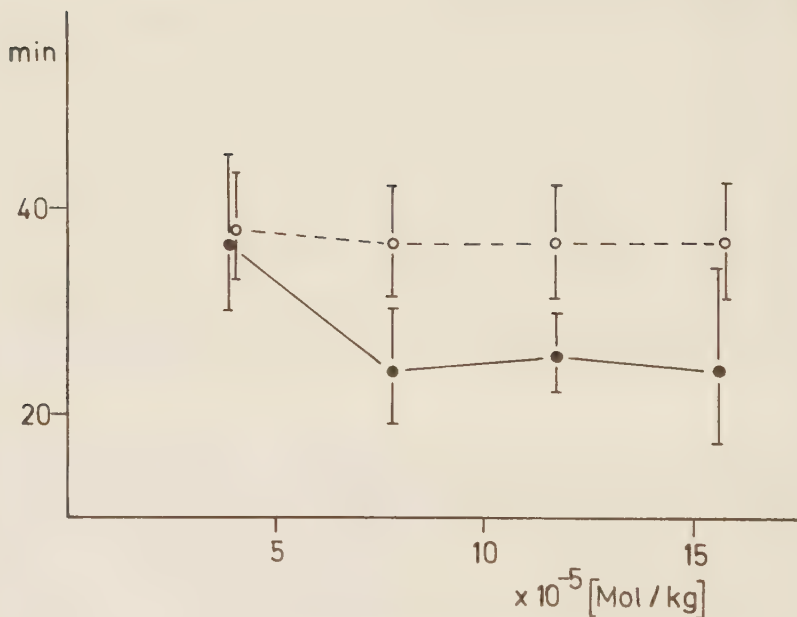


Abb. 5: Beeinflussung der Barbituratschlafzeit durch Verbindung 55.

Abszisse: Dosierung von Substanz 55 in Mol $\times 10^{-5}$ /kg.

Ordinate: Schlafzeit der Versuchstiere in Minuten (———)
Schlafzeit der Kontrolltiere in Minuten (-----)

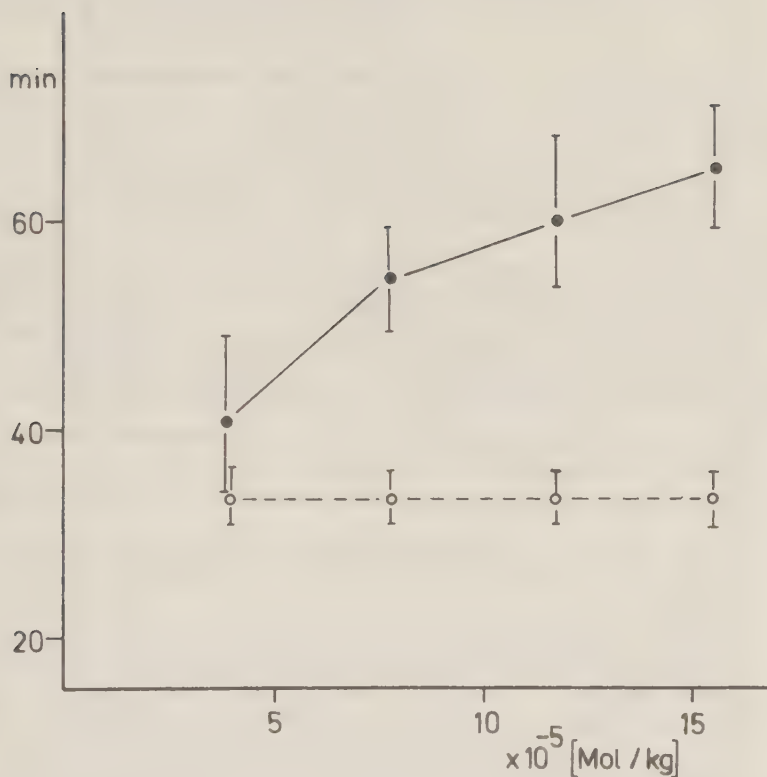


Abb. 6: Beeinflussung der Barbituratschlafzeit durch Verbindung 95.

Abszisse: Dosierung von Substanz 95 in Mol $\times 10^{-5}$ /kg

Ordinate: Schlafzeit der Versuchstiere in Minuten (—●—)

Schlafzeit der Kontrolltiere in Minuten (----○----

Tab. 20. a: Verbindungen 45 - 49, 51 - 59, 95;

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Vertrauensbereiche der Schlafzeiten unter Substanzeinfluß zu den Mittelwerten ($\bar{y}$) und Vertrauensbereichen der Schlafzeiten der Kontrolltiere ($\alpha = 0,05$)

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg x 10 ⁻⁵	$\bar{y}$ min.	Vertrauensb. min.	N	$\bar{x}$ min.	Vertrauensb. min.	N	p
<u>45</u>	3,9	41,9	37,8 - 45,4	8	35,1	30,9 - 39,9	10	< 0,05
	7,8	41,9	37,8 - 45,4	8	34,1	31,0 - 37,4	10	< 0,005
	11,7	41,9	37,8 - 45,4	8	35,3	31,4 - 39,6	7	< 0,025
	15,6	41,9	37,8 - 45,4	8	30,5	27,4 - 33,8	10	< 0,001
<u>46</u>	3,9	36,1	31,9 - 40,6	7	38,0	33,7 - 43,0	7	> 0,05
	7,8	40,3	35,4 - 45,8	9	47,7	40,1 - 56,7	7	> 0,05
	11,7	40,3	35,4 - 45,8	9	55,5	44,9 - 68,5	7	< 0,01
	15,6	40,3	35,4 - 45,8	9	55,9	45,9 - 68,2	7	< 0,005
<u>47</u>	1,95	44,3	37,8 - 51,9	6	36,4	31,5 - 42,1	7	> 0,05
	3,90	47,1	37,2 - 57,0	6	30,0	22,1 - 41,9	7	< 0,025
	7,80	44,3	37,8 - 51,9	6	29,8	22,8 - 39,6	7	< 0,001
	11,70	44,3	37,8 - 51,9	6	38,8	31,0 - 48,5	7	< 0,05
<u>48</u>	15,60	44,1	41,3 - 47,3	6	33,9	29,7 - 38,6	7	< 0,005
	1,95	43,1	38,8 - 47,8	7	33,2	30,4 - 36,2	7	< 0,001
	3,90	43,1	38,8 - 47,8	7	31,0	25,4 - 37,8	7	< 0,005
	7,80	43,1	38,8 - 47,8	7	40,5	36,8 - 44,6	7	> 0,05
<u>49</u>	11,70	43,1	38,8 - 47,8	7	37,1	27,2 - 50,6	7	> 0,05

Forts. Tab. 20 a:

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg x 10 ⁻⁵	$\bar{y}$ min.	Vertrauensb. min.	N	$\bar{x}$ min.	Vertrauensb. min.	N	p
<u>49</u>	3,9	36,1	31,9 - 40,7	8	49,7	43,8 - 56,5	7	< 0,001
	7,8	36,1	31,9 - 40,7	8	50,5	41,1 - 61,9	7	< 0,005
	11,7	36,1	31,9 - 40,7	8	51,5	46,5 - 57,3	8	< 0,001
	15,6	36,1	31,9 - 40,7	8	46,9	38,3 - 57,4	8	< 0,02
<u>51</u>	3,9	41,8	35,9 - 48,6	7	38,9	37,3 - 40,6	8	> 0,05
	7,8	41,8	35,9 - 48,6	7	38,5	31,8 - 46,5	8	> 0,05
	11,7	41,8	35,9 - 48,6	7	31,6	27,9 - 35,7	8	< 0,001
	15,6	41,8	35,9 - 48,6	7	30,2	26,0 - 34,9	9	< 0,005
<u>52</u>	3,9	41,8	35,9 - 48,6	7	37,8	36,4 - 39,3	8	> 0,05
	7,8	41,8	35,9 - 48,6	7	30,0	25,4 - 35,6	8	< 0,005
	11,7	41,8	35,8 - 48,6	7	31,2	26,7 - 36,4	7	< 0,01
	15,6	41,8	35,9 - 48,6	7	42,0	33,2 - 53,3	7	> 0,05
<u>53</u>	3,9	37,6	30,9 - 45,8	9	40,4	36,3 - 44,9	9	> 0,05
	7,8	37,6	30,9 - 45,8	9	56,8	47,4 - 68,0	8	< 0,01
	11,7	37,6	30,9 - 45,8	9	62,3	56,2 - 69,0	8	< 0,001
	15,6	46,9	39,2 - 56,1	9	78,0	70,1 - 86,6	9	< 0,001

Fortsetz. Tab. 20_a:

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg x 10 ⁻⁵	$\bar{y}$ min.	Vertrauensb. min.	N	$\bar{x}$ min.	Vertrauensb. min.	N	p
<u>54</u>	3,9	36,4	31,5 - 42,1	7	28,2	21,2 - 37,7	7	> 0,05
	7,8	47,1	37,2 - 57,0	7	29,8	23,9 - 27,0	7	< 0,01
	11,7	47,1	37,2 - 57,0	7	40,4	33,3 - 48,9	7	> 0,05
	15,6	47,1	37,2 - 57,0	7	41,8	31,2 - 54,3	8	> 0,05
<u>55</u>	3,9	37,7	32,8 - 43,4	5	36,1	30,0 - 45,1	6	> 0,05
	7,8	36,4	31,5 - 42,1	5	24,2	19,4 - 30,1	7	< 0,01
	11,7	36,4	31,5 - 42,1	5	25,8	22,3 - 29,9	7	< 0,005
	15,6	36,4	31,5 - 42,1	5	24,3	17,3 - 34,6	7	< 0,05
<u>56</u>	3,8	37,6	30,9 - 45,8	8	38,4	35,7 - 41,3	8	> 0,05
	7,8	37,6	30,9 - 45,8	8	38,2	31,3 - 46,5	10	> 0,05
	15,6	37,6	30,9 - 45,8	8	43,7	35,2 - 54,4	10	> 0,05
<u>57</u>	3,9	43,0	38,7 - 47,8	7	33,5	26,1 - 44,1	7	< 0,05
	7,8	52,7	46,2 - 60,1	7	34,8	33,9 - 36,5	7	< 0,005
	11,7	52,7	46,2 - 60,1	7	39,8	36,2 - 43,8	7	< 0,005
	15,6	52,7	46,2 - 60,1	7	49,6	43,9 - 55,9	7	> 0,05
<u>58</u>	3,9	41,8	35,9 - 48,6	7	39,9	36,9 - 43,3	8	> 0,05
	7,8	36,1	31,1 - 40,7	8	38,0	33,7 - 43,0	8	> 0,05
	11,7	36,1	31,1 - 40,7	8	40,1	33,0 - 48,6	8	> 0,05
	15,6	36,1	31,1 - 40,7	8	35,9	31,9 - 40,3	7	> 0,05

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg x 10 ⁻⁵	$\bar{y}$ min.	Vertrauensb. min.	N	$\bar{x}$ min.	Vertrauensb. min.	N	p
<u>59</u>	3,9	46,9	39,2 - 56,1	9	58,9	46,8 - 74,2	8	> 0,05
	7,8	46,9	39,2 - 56,1	9	57,5	64,8 - 77,5	7	< 0,02
	11,7	46,9	39,2 - 56,1	9	67,9	55,7 - 82,9	7	< 0,01
	15,6	46,9	39,2 - 56,1	9	62,6	49,1 - 79,9	8	< 0,02
<u>98</u>	3,90	33,4	31,2 - 35,7	8	40,8	34,0 - 48,9	10	< 0,05
	7,80	33,4	31,2 - 35,7	8	54,8	49,5 - 59,2	10	< 0,001
	11,70	33,4	31,2 - 35,7	8	60,1	53,8 - 68,4	10	< 0,001
	15,60	33,4	31,2 - 35,7	8	65,1	59,5 - 71,3	10	< 0,001

Tab. 20 b: Verbindungen 50, 95 - 97;

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der Schlafzeiten unter Substanzeinfluß zu den Mittelwerten ($\bar{y}$) und Standardabweichungen der Schlafzeiten der Kontrolltiere

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg x 10 ⁻⁵	$\bar{y} \pm s_{\bar{y}}$ min.	N	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ min.	N	p
<u>50</u> *	1,76	47,3 $\pm$ 1,0	10	51,4 $\pm$ 1,0	10	> 0,05
	7,04	47,3 $\pm$ 1,0	10	72,2 $\pm$ 1,0	10	< 0,0005
	10,57	47,3 $\pm$ 1,0	10	85,1 $\pm$ 1,0	10	< 0,0005
	14,09	47,3 $\pm$ 1,0	10	123,6 $\pm$ 1,1	10	< 0,0005
<u>95</u> *	7,03	47,3 $\pm$ 1,0	10	47,7 $\pm$ 1,0	10	> 0,05
	10,34	47,3 $\pm$ 1,0	10	62,3 $\pm$ 1,0	10	< 0,0025
	14,06	47,3 $\pm$ 1,0	10	63,6 $\pm$ 1,0	10	< 0,0005
	21,10	47,3 $\pm$ 1,0	10	85,9 $\pm$ 1,0	10	< 0,0005
<u>96</u> *	3,50	47,3 $\pm$ 1,0	10	39,8 $\pm$ 1,0	10	< 0,05
	7,01	47,3 $\pm$ 1,0	10	31,4 $\pm$ 1,1	10	< 0,0005
	14,02	47,3 $\pm$ 1,0	10	38,6 $\pm$ 1,0	10	< 0,0025
	21,03	47,3 $\pm$ 1,0	10	50,1 $\pm$ 1,0	10	> 0,05
	28,04	47,3 $\pm$ 1,0	10	49,8 $\pm$ 1,0	10	> 0,05

Verbind. Nr.	Dosierung Mol/kg x 10 ⁻⁵	$\bar{y} \pm s_{\bar{y}}$ min.	N	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ min.	N	p
<u>97</u> *	3,50	47,3 ± 1,0	10	25,6 ± 1,2	10	< 0,0005
	7,01	47,3 ± 1,0	10	28,7 ± 1,2	10	< 0,0005
	14,02	47,3 ± 1,0	10	29,1 ± 1,0	10	< 0,0005
	19,02	47,3 ± 1,0	10	45,2 ± 1,0	10	> 0,05
	28,04	47,3 ± 1,0	10	67,9 ± 1,0	10	< 0,0005

*) Die Testung der Verbindung ist von R. Burger (77) durchgeführt worden.

2.2.2. Diskussion

Der Verlauf der Hexobarbitalnarkose bei Mäusen wurde nach Vorbehandlung mit den 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen Nr. 45-59 und 95-98 geprüft. Die untersuchten Substanzen zeigen in Abhängigkeit von der Struktur unterschiedliche Narkose potenzierende oder verkürzende Effekte. Verbindungen, die eine motilitätssteigernde Wirkung besitzen, verkürzen auch die Schlafzeit (47, 55 Abb. 5, 45, 51, 57, 96, 97). Sie entsprechen damit eher dem Cocain, das ebenfalls zentralstimulierende Effekte aufweist, als Antidepressiva, welche die ZNS-depressive Wirkung von Hexobarbital nicht antagonisieren. Während Desipramin den Verlauf der Hexobarbitalnarkose nicht beeinflusst, wird durch Thymoleptika in der Regel trotz Potenzierung von Noradrenalin und zentralen Stimulantien die Schlafzeit verlängert (79, 74).

Die 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane 46, 49, 53, 59, 50, 95, 98 Abb. 6 zeichnen sich ebenfalls durch potenzierende Einflüsse auf den Barbituratschlaf aus. Eine Hemmung der Erregungsleitung sensorischer Reize in den Synapsen der Formatio reticularis ist als Ursache anzuführen, wie sie von Neuroleptika vermutet wird (80). Eine Verminderung der Aktivität von Barbiturat-abbauenden mikrosomalen Enzymen der Leber ist, insbesondere bei höheren Dosierungen der Substanzen, nicht auszuschließen.

MAO-Blocker führen z.B. aus diesem Grunde zur Verlängerung der Barbituratschlafzeit (81, 82). Versuche in vitro weisen für Substanzen mit längeren α -und N-Alkylresten eine relativ hohe Affinität zur Monaminoxidase auf (vgl. S. 104). Der biphasische Effekt einiger Verbindungen (47, 48, 52, 54, 57, 96, 97) - in niedrigen Dosierungen schlafverkürzende, in höheren schlafverlängernde Wirkung - könnte dadurch erklärt werden.

Keine signifikanten Einflüsse auf die Schlafzeiten der Versuchstiere zeigen die Verbindungen 58, 56.

2.3. Zum Antagonismus der Reserpinwirkung

2.3.1. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung

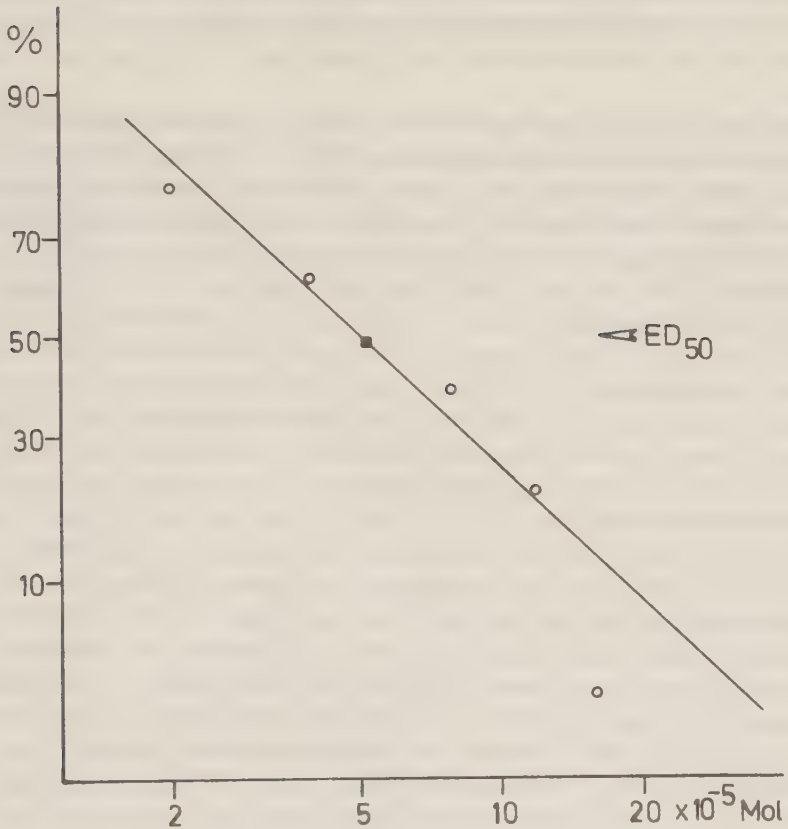
Tab. 21: Einfluß von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen auf die kataleptische Wirkung von Tetrabenazin.
Dosierung der Substanzen: $1,56 \cdot 10^{-4}$ Mol/kg i.p.;
nach 20 min. Applikation von 40 mg/kg Tetrabenazin

Verbind. Nr.	%-Anteil an Tieren mit 80 % u. mehr positiven Resultaten	positive Resultate in %	N	p [*]
45	50	44	10	< 0,01
51	60	37	10	< 0,01
54	45	25	11	< 0,01
57	80	50	10	< 0,01
46	80	58	10	< 0,01
52	55	42	11	< 0,01
55	0	3	15	< 0,01
58	40	36	10	< 0,01
49	100	94	10	> 0,05
53	100	88	13	> 0,05
56	80	44	10	< 0,01
59	100	77	10	< 0,05
47	0	8	15	< 0,01
48	60	38	10	< 0,01
95	100	94	10	> 0,05
96	0	6	10	< 0,01
98	100	98	10	> 0,05
Pertofran 25 mg/kg	0	8	10	< 0,01

*) Die Berechnung erfolgt durch den statistischen Vergleich zweier Prozentsätze mit Hilfe von 2x2 Tafeln und χ^2 . Als Vergleich dient der Kontrollversuch ohne Antagonisten (N = 10; 100 %).

Abb. 7: Antagonismus von Verbindung 55 gegenüber 40 mg/kg Tetrabenazin (i.p.) an der Maus.

ED₅₀ = Dosis, die 50% der Mäuse vor dem Kataleptikum schützt.



Abszisse: Dosis in Mol/kg i.p.

Ordinate: mittlere Anzahl positiver Resultate in %;

jeder Punkt ist der Mittelwert aus 10 Resultaten.

Hazen-Skala im Wahrscheinlichkeitsnetz.

2.3.2. Diskussion

Der Antagonismus gegenüber Sedativa, die spezifisch die psychoaffektive Sphäre dämpfen, ist für antidepressive Wirkungsqualitäten bezeichnend. Insbesondere sind jene Substanzen von Interesse, die keine weckaminartige erregende Wirkung besitzen, trotzdem aber die neuroplegische Katalepsie hemmen (83).

Tetrabenazin, das qualitativ die gleichen pharmakologischen Eigenschaften aufweist wie Reserpin (84), als Testsubstanz aber in der Regel vorzuziehen ist, führt zu einer Entleerung der zerebralen Catecholaminspeicher (68). Tiefe Sedation, die von Miosis, Blepharospasmus, Lakrimation, Diarrhoe und Muskelrigidität begleitet wird, ist die Folge. Die Vorbehandlung mit 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen erzielt mit Ausnahme der Substanzen 49, 53, 50, 95, 98 in allen Fällen eine signifikante Abschwächung der Sedation. Die Verbindungen 47, 55, 96, 97 sind in der Lage, die Tiere gegen das Kataleptikum zu schützen. Eine enge Verknüpfung der antikataleptischen Eigenschaften der getesteten Verbindungen mit den zentral stimulierenden ist offensichtlich. Dosierungen, die einen Reserpinumkehreffekt erzielen, führen auch zu Motilitätserhöhung (vgl. Kap. D. 2.1.) und Verkürzung der Hexobarbitalnarkose (vgl. D. 2.2.). Die erregende Komponente ist jedoch im Vergleich zu Amphetamin erheblich geringer. Bei mit Thymoleptika vorbehandelten adulten Ratten wird nicht nur eine Aufhebung der Sedation, sondern sogar eine endogene Exzitation festgestellt (85). Diese kompulsive Hyperaktivität ist weder bei den Versuchen mit den antagonistisierenden 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen noch mit Pertofran[®], das als Vergleich herangezogen wurde, bei der Maus beobachtet worden. Motorische Hyperaktivität, die sich nach Applikation von Reserpinantagonisten wie Amphetamin oder MAO-Blockern durch extreme fluchtartige Reaktionen auf mechanische oder akustische Reize erkennen läßt, ist ebenfalls nicht aufgetreten (68, 86).

Die Reserpin-antagonistische Wirkung der 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane sollte durch eine zentrale adrenerge Stimulation zustande

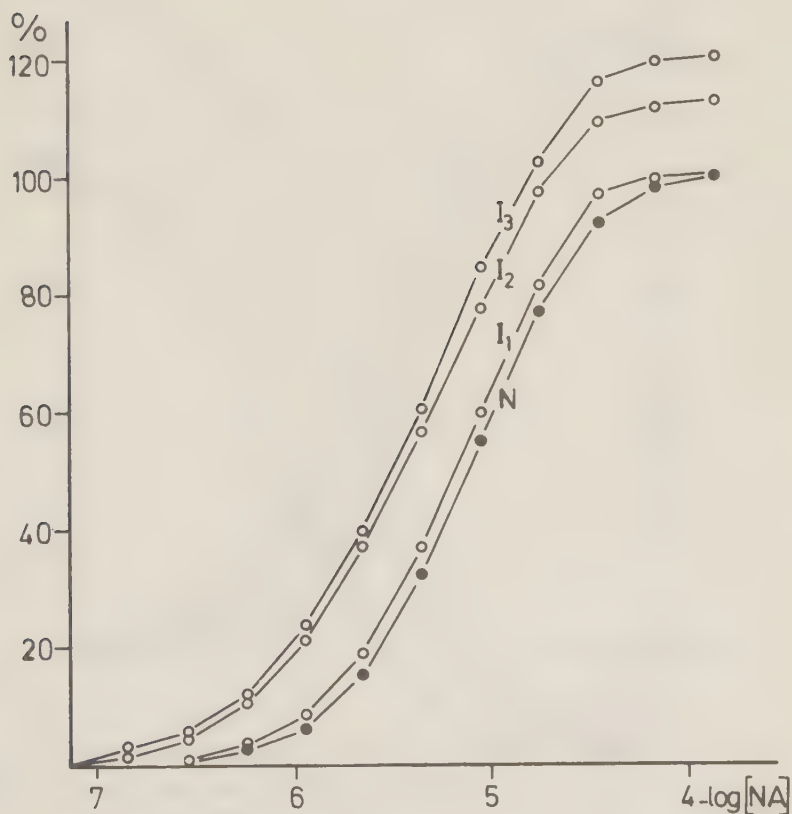
kommen, wie sie durch eine Erhöhung der Transmitterkonzentration an den Effektoren gegeben ist. Als Ursache ist einerseits die Hemmung der Rückresorption von Catecholaminen aus dem Extrazellulärraum in das Neuron und andererseits eine Sensitisierung zentraler adrenerger Effektoren zu diskutieren. Beides trifft für Desipramin und das zentral wie periphär ähnlich wirkende Cocain zu (87).

Die per se sedierend wirkenden Verbindungen 49, 53, 50, 95, 98 zeigen auch nach mehrmaliger Applikation keine Aufhebung der Reserpinsedation. Über eine mögliche synergistische Wirkung, wie sie von Neuroleptika wie Chlorpromazin (88) bekannt ist, kann aufgrund der gewählten Versuchsanordnung keine Angabe gemacht werden.

2.4. Zur Wirkung am isolierten Vas Deferens der Ratte

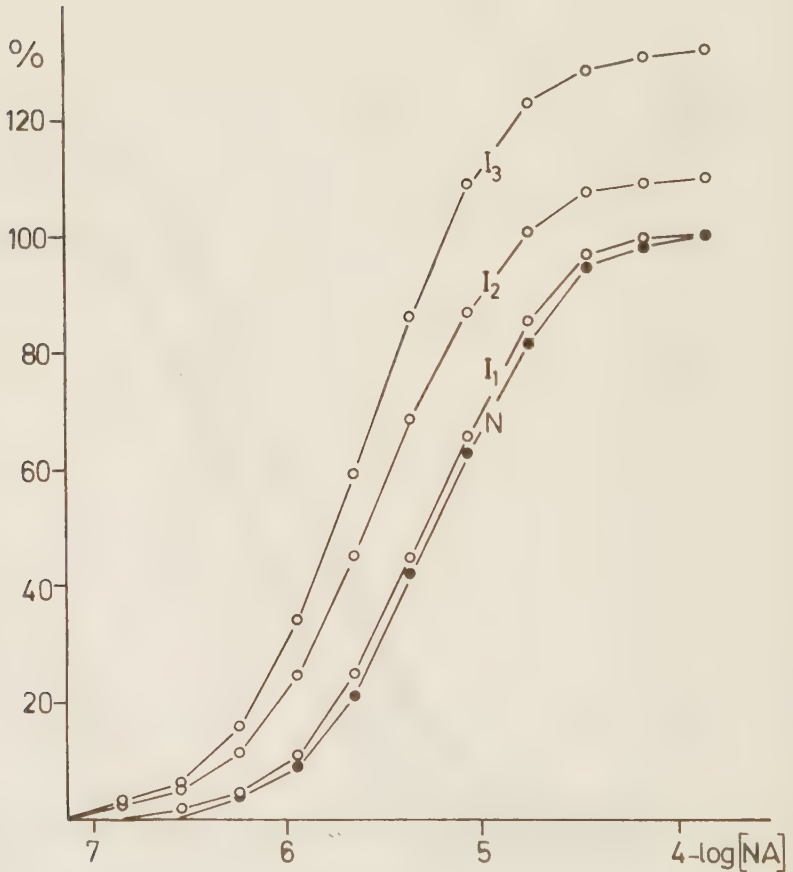
2.4.1. Ergebnisse der Pharmakologischen Prüfung

Abb. 8: Wirkung von Verbindung 47. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration. N = unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung;
 $I_1 = 2,0 \cdot 10^{-6}$ Mol/l, $I_2 = 4,01 \cdot 10^{-6}$ Mol/l,
 $I_3 = 8,02 \cdot 10^{-6}$ Mol/l von Substanz 47.



Abszisse: neg. Log. der molaren Noradrenalin-Konzentration.
Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %.

Abb. 9: Wirkung von Verbindung 55. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration. N = unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 2,01 \cdot 10^{-6}$ Mol/l, $I_2 = 4,02 \cdot 10^{-6}$ Mol/l, $I_3 = 8,04 \cdot 10^{-6}$ Mol/l von Substanz 55.



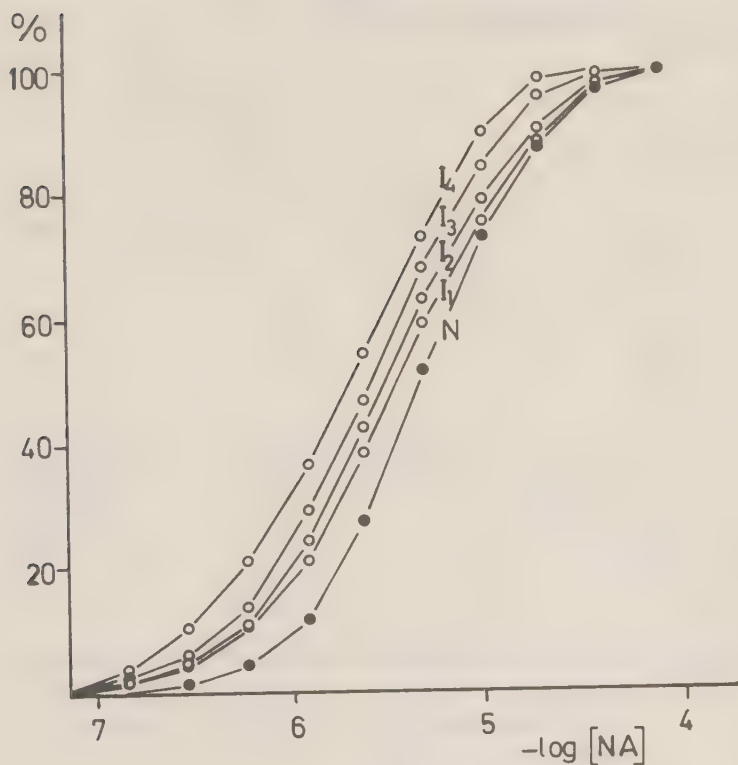
Abszisse: neg. Log. der molaren Noradrenalin-Konzentration.
Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %.

Abb. 10: Wirkung von Verbindung 98. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration.

N = unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung;

$I_1 = 8,0 \cdot 10^{-7}$ Mol/l, $I_2 = 16,0 \cdot 10^{-7}$ Mol/l,

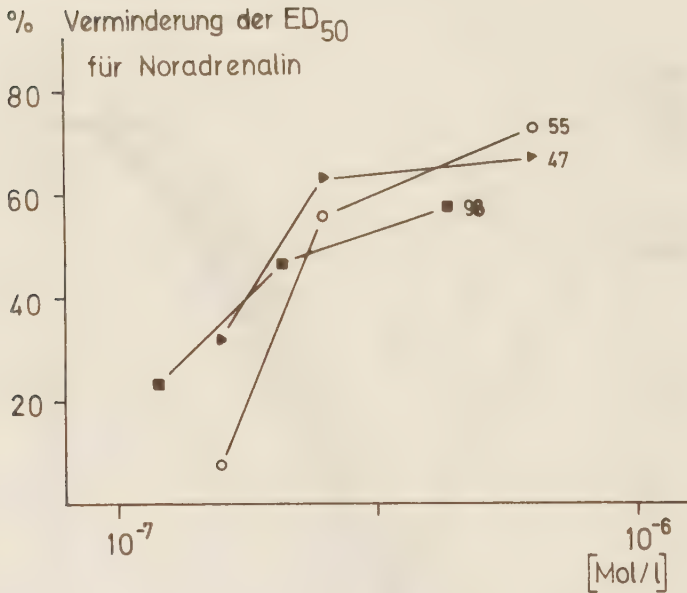
$I_3 = 32,0 \cdot 10^{-7}$ Mol/l, $I_4 = 64,0 \cdot 10^{-7}$ Mol/l von Substanz 98.



Abszisse: neg. Log. der molaren Noradrenalin-Konzentration.

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %

Abb. 11: Potenzierung der Noradrenalin-Wirkung am Vas deferens durch die Substanzen 47, 55 und 98.



Abszisse: Molare Konzentration der betreffenden Substanz

Ordinate: Prozentuale Verminderung der ED_{50} für Noradrenalin nach Präinkubation der betreffenden Substanz in Bezug auf die ED_{50} für Noradrenalin am unbeeinflussten Vas deferens

Tab. 22: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der relativen Kontraktionshöhen in % unter Einwirkung von Substanz 47.

Noradrenalin $\times 10^{-8}$ Mol/l	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz 47 $\times 10^{-7}$ Mol/l		
		20,04	40,08	80,16
7,68	-	-	$1,9 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,6$
15,37	$0,53 \pm 0,7$	$0,8 \pm 1,0$	$4,9 \pm 0,8$	$5,2 \pm 1,1$
30,74	$2,4 \pm 1,3$	$3,5 \pm 0,6$	$10,5 \pm 1,0$	$11,2 \pm 2,0$
61,47	$6,0 \pm 2,3$	$8,4 \pm 1,9$	$21,5 \pm 1,1$	$23,3 \pm 8,1$
122,95	$15,7 \pm 6,5$	$18,9 \pm 4,0$	$37,4 \pm 1,3$	$39,7 \pm 8,6$
245,89	$32,4 \pm 8,2$	$37,0 \pm 5,4$	$56,9 \pm 1,7$	$60,4 \pm 8,8$
491,78	$55,1 \pm 7,1$	$59,9 \pm 4,6$	$77,7 \pm 3,6$	$84,8 \pm 7,2$
983,56	$77,2 \pm 5,3$	$81,9 \pm 5,2$	$97,9 \pm 3,1$	$102,9 \pm 6,2$
1967,13	$92,8 \pm 1,7$	$97,3 \pm 2,0$	$109,8 \pm 3,7$	$114,6 \pm 3,7$
3934,24	$98,1 \pm 0,9$	$100,4 \pm 2,8$	$112,3 \pm 3,0$	$120,0 \pm 4,1$
7868,0	100	$101,2 \pm 2,6$	$11,3 \pm 3,0$	$121,9 \pm 3,9$

Tab. 23: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der relativen Kontraktionshöhen in % unter Einwirkung von Substanz 55.

Noradrenalin $\times 10^{-8}$ Mol/l	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz <u>55</u> $\times 10^{-6}$ Mol/l		
		2,01	4,02	8,04
7,68	-	$0,9 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,6$	$3,5 \pm 1,0$
15,37	$0,8 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,6$	$5,6 \pm 1,0$	$6,5 \pm 1,3$
30,74	$3,8 \pm 1,5$	$4,9 \pm 1,2$	$11,7 \pm 1,9$	$16,3 \pm 5,0$
61,47	$9,3 \pm 2,6$	$11,1 \pm 3,4$	$24,9 \pm 1,9$	$34,7 \pm 5,0$
122,95	$21,7 \pm 5,4$	$25,1 \pm 6,8$	$45,8 \pm 4,0$	$59,3 \pm 4,9$
245,89	$42,6 \pm 7,1$	$43,7 \pm 8,8$	$68,1 \pm 4,6$	$86,0 \pm 9,1$
491,78	$63,3 \pm 7,8$	$66,4 \pm 7,5$	$87,7 \pm 4,5$	$109,1 \pm 12,6$
983,56	$82,5 \pm 6,2$	$86,6 \pm 8,3$	$101,3 \pm 4,3$	$123,0 \pm 13,8$
1967,13	$94,3 \pm 2,7$	$96,5 \pm 4,8$	$108,1 \pm 3,3$	$128,9 \pm 14,0$
3934,26	$98,0 \pm 0,9$	$99,5 \pm 3,7$	$109,0 \pm 4,0$	$130,9 \pm 14,2$
7868,04	100	$101,6 \pm 3,8$	$109,8 \pm 3,7$	$132,4 \pm 14,5$

Tab. 24:

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der relativen Kontraktionshöhen in % unter Einwirkung von Substanz 98.

Noradrenalin $\times 10^{-8}$ (Mol/L)	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemm- stoff	Substanz		
		8,03	16,06	98×10^{-7} Mol/l
7,68				
15,37		1,71 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 0,6	2,5 $\pm$ 0,3
30,74	1,4 $\pm$ 0,8	4,0 $\pm$ 1,1	4,6 $\pm$ 1,4	5,8 $\pm$ 1,2
61,47	4,3 $\pm$ 1,2	10,2 $\pm$ 3,1	10,7 $\pm$ 1,1	13,8 $\pm$ 2,6
122,95	11,7 $\pm$ 2,5	20,6 $\pm$ 6,3	23,9 $\pm$ 1,7	29,0 $\pm$ 5,4
245,89	27,6 $\pm$ 5,6	38,7 $\pm$ 9,0	42,7 $\pm$ 3,4	46,9 $\pm$ 8,0
491,78	51,9 $\pm$ 5,8	58,9 $\pm$ 10,7	63,2 $\pm$ 7,1	68,6 $\pm$ 7,6
983,56	73,1 $\pm$ 8,0	75,1 $\pm$ 8,8	79,2 $\pm$ 6,4	84,6 $\pm$ 7,0
1967,13	87,2 $\pm$ 5,6	87,6 $\pm$ 5,7	90,3 $\pm$ 5,1	95,6 $\pm$ 4,2
3934,24	96,3 $\pm$ 1,4	97,7 $\pm$ 2,0	97,3 $\pm$ 1,9	99,7 $\pm$ 0,4
7868,0	100	100	100	100
				4,0 $\pm$ 1,2
				10,3 $\pm$ 2,6
				20,5 $\pm$ 4,6
				36,5 $\pm$ 7,2
				54,8 $\pm$ 7,4
				73,0 $\pm$ 6,1
				90,1 $\pm$ 4,1
				98,4 $\pm$ 2,0
				100

Tab. 25: Wirkung von Substanz 47 auf die Empfindlichkeit des Vas deferens für Noradrenalin und die Anstiegssteilheit der Dosiswirkungskurve.

Substanz <u>47</u>	ED ₅₀ a	b
Kontrolle	5,390 ± 0,129	63,291 ± 4,02
20,04 x 10 ⁻⁷ Mol/l	5,462 ± 0,127 p < 0,05	66,658 ± 4,36 p > 0,05
40,08 x 10 ⁻⁷ Mol/l	5,723 ± 0,153 p < 0,05	73,529 ± 10,54 p > 0,05
80,16 x 10 ⁻⁷ Mol/l	5,770 ± 0,169 p < 0,05	69,444 ± 9,34 p > 0,05

ED₅₀ a = Mittelwert der negativen Logarithmen der molaren
ED₅₀ (± s)

b = Steigung der Dosis-Wirkungskurve
= 50/log ED₈₀ - log ED₃₀ (± s)

Tab. 26: Wirkung von Substanz 55 auf die Empfindlichkeit des Vas deferens für Noradrenalin und die Anstiegssteilheit der Dosiswirkungskurve

Substanz <u>55</u>	ED ₅₀ a	b
Kontrolle	5,501 ± 0,137	69,444 ± 3,41
20,1 x 10 ⁻⁷ Mol/l	5,535 ± 0,174 p < 0,05	64,102 ± 8,84 p > 0,05
40,2 x 10 ⁻⁷ Mol/l	5,849 ± 0,189 p < 0,05	74,626 ± 9,12 p > 0,05
80,4 x 10 ⁻⁷ Mol/l	6,055 ± 0,126 p < 0,05	81,960 ± 11,2 p > 0,05

ED₅₀ a = Mittelwert der negativen Logarithmen der molaren
ED₅₀ (± s)

b = Steigung der Dosis-Wirkungskurve
= 50/log ED₈₀ - log ED₃₀ (± s)

Tab. 27: Wirkung von Substanz 98 auf die Empfindlichkeit des Vas deferens für Noradrenalin und die Anstiegsteilheit der Dosiswirkungskurve.

Substanz <u>98</u>	ED ₅₀ a	b
Kontrolle	5,314 ± 0,131	61,728 ± 4,61
8,03 x 10 ⁻⁷ Mol/l	5,427 ± 0,156 p < 0,05	58,823 ± 4,98 p > 0,05
16,06 x 10 ⁻⁷ Mol/l	nicht berechnet	
32,12 x 10 ⁻⁷ Mol/l	5,583 ± 0,153 p < 0,05	56,818 ± 5,74 p > 0,05
64,24 x 10 ⁻⁷ Mol/l	5,685 ± 0,146 p < 0,05	60,975 ± 4,02 p > 0,05

ED₅₀ a = Mittelwert der negativen Logarithmen der molaren
ED₅₀ (± s)

b = Steigung der Dosis-Wirkungskurve
50 / (log ED₈₀ - log ED₃₀) (± s)

Tab. 28: t - Test für gepaarte Beobachtungen
log. ED₅₀ Kontrolle - log. ED₅₀ unter Substanz-
einwirkung

Substanz	Dosierung in Mol/l	p
<u>98</u>	8,03 x 10 ⁻⁷	< 0,05
	32,12 x 10 ⁻⁷	< 0,05
	64,24 x 10 ⁻⁷	< 0,01
<u>55</u>	20,1 x 10 ⁻⁷	< 0,05
	40,2 x 10 ⁻⁷	< 0,01
<u>47</u>	20,04 x 10 ⁻⁷	< 0,05
	40,08 x 10 ⁻⁷	< 0,01
	80,16 x 10 ⁻⁷	< 0,01

2.4.2. Zur Wirkung am isolierten Vas deferens der Ratte

Die Untersuchungen am Vas deferens haben gezeigt, daß alle getesteten Substanzen (47, 55, 50, 95 - 98) keine Eigenwirkung besitzen ("intrinsic activity" = 0), aber eine ausgeprägte Sensibilisierung des Organs für Noradrenalin verursachen. In das Tyrodebad appliziertes exogenes Noradrenalin führt bei den Substanzen 96, 97 und 98 zu einer signifikanten Verschiebung der ED_{50} zu niedrigeren Noradrenalinkonzentrationen, wobei dessen "intrinsic activity" unverändert bleibt. Die Anstiegssteilheiten der Dosiswirkungskurven, die nach Langer und Trendelenburg (89) berechnet worden sind, sind gegenüber den Kontrollkurven nicht signifikant verändert. Nur bei der Dosierung I_3 der Substanzen 96 und 97 ist ein Abfall der Steigung festgestellt worden.

Über eine gleichartige Zunahme der Empfindlichkeit für Noradrenalin wird von zahlreichen Autoren an mit Cocain vorbehandelter Nickhaut- oder Vas deferens-Präparaten berichtet (90, 89, 91). Eine maximale Verstärkung um mehr als das 20-fache der Noradrenalinwirkung bei unveränderter "intrinsic activity" wird von $7,7 \times 10^{-5}M$ Konzentrationen erreicht. Als Wirkungsmechanismus wird eine kompetitive Hemmung (92) der Aufnahme exogenen bzw. der Wiederaufnahme endogenen Noradrenalins in die synaptischen Vesikel postuliert. Die damit verbundene längere Verweildauer des Noradrenalins an der subsynaptischen Membran verursacht eine Steigerung der Empfindlichkeit des Vas deferens.

Eine cocainartige Potenzierung der Noradrenalin-Wirkung ist auch für das Thymoleptikum Desmethylimipramin aufgezeigt worden (93, 94). Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen mit den Thymoleptika Imipramin und Amitriptylin, die durch ausgeprägte α -blockierende Eigenschaften eine Rechtsverschiebung der NA-Kurve bewirken. Die Hemmung der Rückspeicherung der Catecholamine in die axoplasmatischen Granula, die eine NA-Potenzierung erwarten läßt, wird je-

doch nur maskiert (94, 95, 96, 97). Auch die potenzierende Wirkung von Desipramin wird in Konzentrationen höher als $2,9 \times 10^{-8} \text{ M}$ durch ihre noradrenolytische Wirkung begrenzt. Als Folge wird eine Verringerung des Kontraktionsmaximums erhalten (63). Ein Abfall der Kontraktionshöhe wird auch bei den Substanzen 50 und 95 beobachtet. In hohen Konzentrationen (10^{-4} M) hemmen alle 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane die Noradrenalinwirkung. Dieser Effekt sollte dagegen als unspezifisch angesehen werden. Die Substanzen 47 und 55 führen neben ihrer sensibilisierenden Wirkung zu einer supramaximalen, d.h. über das mit Noradrenalin erreichbare Kontraktionsmaximum hinausgehenden Potenzierung. Diese Wirkungsart vermag nicht alleine durch die Rezeptor-Speichertheorie erklärt werden, sondern läßt auf eine Beeinflussung der Folgereaktionen schließen (98). Supramaximale Wirkungen für Noradrenalin werden am Samenleiter der Ratte nach Vorbehandlung mit verschiedenen Adrenomimetika und Adrenolytika (z.B. Cocain, Phentolamin, Daxachlorpheniramin) beobachtet (99, 100). Auch von Desipramin sowie von Reserpin, Chlorpromazin (101) und den 1-Phenyl-1-alkylaminoalkanen strukturell nahestehenden 1,2 Diphenyläthylamin-Derivaten (102) wird diese Wirkungsart beschrieben. Als Erklärung ist eine Hemmung der aktiven Wiederaufnahme der Ca^{++} -Ionen in das sarcoplasmatische Retikulum anzunehmen. Die damit verbundene Erhöhung der effektiven Ca^{++} -Ionen-Konzentration im Intracellulärraum beeinflusst die Reaktion der kontraktilen Eiweiße Myosin und Actin mit dem Energielieferanten ATP und führt zu supramaximalen Kontraktionen. Dabei wird vorausgesetzt, daß unter Normalbedingungen bei 36°C unter Einwirkung von Noradrenalin keine maximale Calciumsättigung erreicht wird (103, 104). Die Hemmung der Ca -Ionenpumpe hat eine Abnahme der Erschlaffungsgeschwindigkeit zur Folge (101, 102). Ein analoger Wirkungsablauf ist für die Substanzen 47 und 55 in Betracht zu ziehen.

Potenzierungen der Noradrenalinwirkung sind unter anderem auf Hemmungen der Catecholaminmetabolisierenden Enzyme zurückzuführen, wie die Untersuchungen mit dem Monaminoxidase-Hemmer Pargylin (105) sowie dem Catechol-O-methyltransferase-Hemmer U-0521 (106) zeigen.

Es wird jedoch keine signifikante Linksverschiebung der ED_{50} gefunden. Ein maximaler Anstieg der Dosiswirkungskurve innervierter Muskel wird in Höhe der ED_{80} erhalten (105, 107).

Benzylaminderivate sind häufig als Monaminoxidasehemmer beschrieben (108, 109). In vitro Versuche mit 1-Phenyl-1-methylamino-äthan weisen die Verbindung als starken kompetitiven MAO-Blocker aus (108, 110, siehe Kapitel D. 2.5.). Die Sensibilisierung für Noradrenalin durch MAO-Blockade ist jedoch für die getesteten Substanzen aufgrund folgender Ergebnisse auszuschließen.

1. In vitro-Versuche führen erst in hohen Konzentrationen (z.B. Substanz 99, 10^{-2} Mol/l) zu einer nicht kompetitiven Hemmung (92) (siehe Kapitel D. 2.5.).
2. In vivo-Versuche an Mäusen, durch MAO-Hemmung aufgrund erhöhter Konzentration an biogenen Aminen im ZNS eine Steigerung der Spontanaktivität zu erhalten, zeigen negative Ergebnisse (siehe Kapitel D. 2.5.).
3. Der Verlauf der Dosiswirkungskurven ist untypisch. Er zeigt bereits Potenzierungen bei niedrigen Noradrenalin-konzentrationen (105).

Seit der Auffindung der antidepressiven Wirkung von Monaminoxidase-Hemmern und der Potenzierung von peripheren Noradrenalineffekten durch Desipramin durch Sigg (64) haben viele Arbeiten auf eine Korrelation zwischen antidepressiven und peripheren Noradrenalin verstärkenden Effekten hingewiesen (111, 112).

Es ist jedoch voreilig, aufgrund peripherer Effekte auf eine Erhöhung der Konzentration der biogenen Amine im ZNS und antidepressive Wirkung zu schließen. Neben Cocain zeichnen sich auch Neuroleptika wie Chlorpromazin und Reserpin durch periphere Noradrenalin-

potenzierung aus. Im Gegensatz zu den Thymoleptika fehlen dem stimulierenden Cocain α -blockierende Eigenschaften, Reserpin zeigt neben der Hemmung der Resynthese und der Wiederaufnahme endogenen Noradrenalins in die chromaffinen Zellen, vor allem entspeichernde Effekte (98, 113, 114, 115, 116).

Die Potenzierung adrenerger Effekte nach Reserpinvorbehandlung entwickelt sich nur langsam. Eine fast völlige Entspeicherung der Catecholamine wird erst nach ca. 24 Stunden erreicht. Eine Erklärung der Potenzierung wird in der gesteigerten Erregbarkeit aufgrund der verminderten Besetzung der Rezeptoren gesehen. Ein entsprechender Wirkmechanismus kann für 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane ausgeschlossen werden, da die NA-verstärkenden Effekte schon nach 2 Minuten Inkubationszeit erhalten werden.

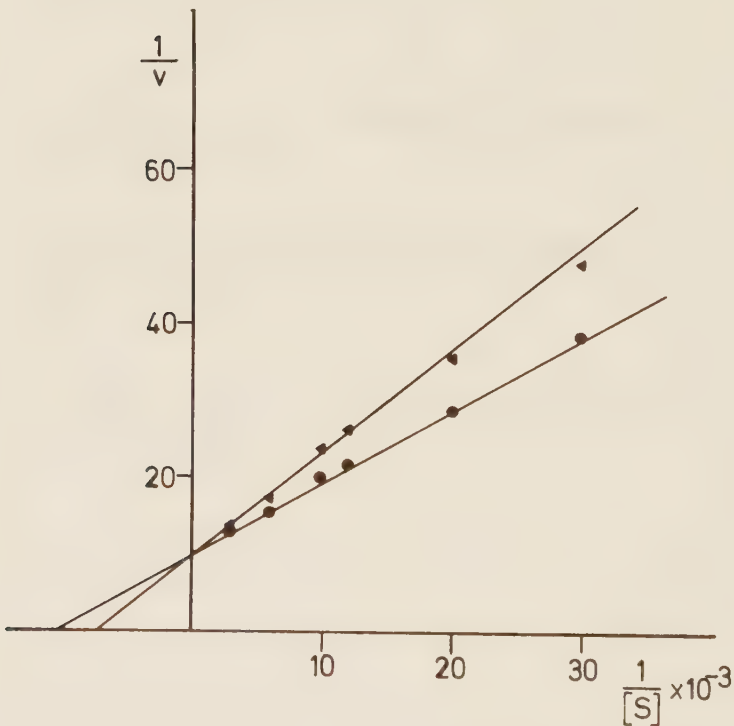
Die Prüfung der 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane am vorwiegend α -adrenerg innervierten Ductus der Ratte ergab folgende Ergebnisse:

1. Die Substanzen sind weder α -adrenomimetisch noch α -adrenolytisch.
2. Die Substanzen zeigen keine indirekten adrenomimetischen Eigenwirkungen.
3. Die maximale Noradrenalin-potenzierende Wirkung wird durch $10^{-6} - 10^{-5}$ Mol/l ausgelöst. (Cocain 10^{-5} M, Desipramin 10^{-9} M)
4. Die Substanzen 47 und 55 führen zu supramaximalen Kontraktionshöhen.

2.5. Zur Hemmung der Monaminoxidase

2.5.1. Ergebnisse der in vitro Untersuchungen

Abb. 12: Kompetitive Hemmung der Monaminoxidase durch
1-Phenyl-1-methylamino-äthan
Lineweaver - Burk-System (161); molare Inhibitor-
konzentration $I = 8,5 \times 10^{-5}$
Substrat: m-Jod-benzylamin; Präinkubationszeit: 5 min



Abszisse: reziproker Wert der Substratkonzentration $\left[\frac{1}{S} \right]$
Ordinate: reziproker Wert der Reaktionsgeschwindigkeit, die
durch das Anwachsen der optischen Dichte Q bei
253 $\mu\text{m/mg/min}$ ausgedrückt wird. $1/v$

- (▲) $8,5 \times 10^{-5}$ Mol/l 1-Phenyl-1-methylamino-äthan
(●) ohne Inhibitor

Tab. 29: Hemmung der Monaminoxidase.

Mittelwerte ($1/v$) der reziproken Reaktionsgeschwindigkeiten, ausgedrückt durch die optische Dichte Q bei $253 \mu\text{m}/\text{mg}/\text{min}$ mit ihren Standardabweichungen unter Variation der Substratkonzentrationen und Zusatz von Hemmstoff 99.

Substrat: m-Jod-benzylamin;

Enzymquelle: solubilisierte MAO aus Rattenleber;

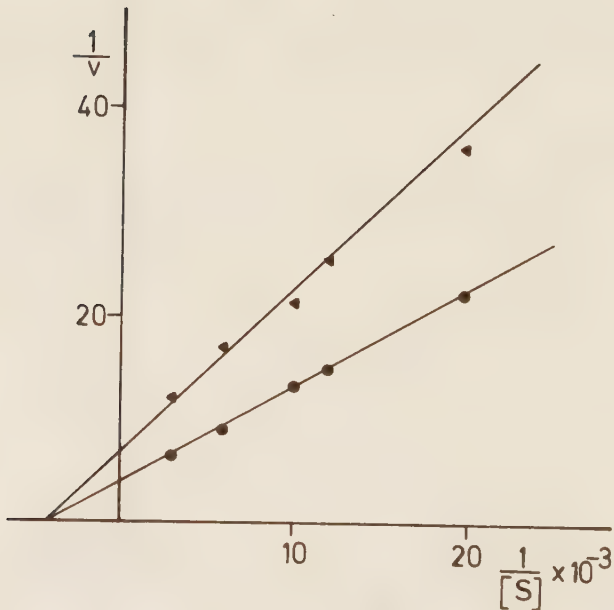
Proteingehalt nach Lowry (117): 20,5 mg/ml

Inhibitor: $8,5 \times 10^{-5}$ Mol/l 1-Phenyl-1-methylamino-äthan

$1/S \times 10^{-3}$ Mol/l	$1/v \pm s^*$	
	ohne Hemmstoff	Inhibitor <u>99</u> $8,5 \times 10^{-5}$ Mol/l
3,02	$13,1 \pm 0,5$	$13,2 \pm 1,3$
6,04	$15,1 \pm 0,4$	$17,1 \pm 0,7$
9,62	$20,1 \pm 1,7$	$23,3 \pm 0,5$
12,08	$21,6 \pm 2,0$	$26,4 \pm 0,3$
20,13	$28,7 \pm 3,9$	$34,9 \pm 1,8$
30,2	$37,6 \pm 1,7$	$47,3 \pm 2,6$

* N = 6 (Stichprobenumfang)

Abb. 13: Inkompetitive Hemmung der Monaminoxidase durch
1-Phenyl-1-methylamino-2-methyl-propan
Lineweaver - Burk-System
Substrat: m-Jod-benzylamin;
Präinkubationszeit: 5 min



Abszisse: reziproker Wert der Substratkonzentration $[1/S]$
Ordinate: reziproker Wert der Reaktionsgeschwindigkeit, die
durch das Anwachsen der optischen Dichte Q bei
 $253 \mu\text{m/mg/min}$ ausgedrückt wird, $1/v$

- (▲) $1,004 \times 10^{-2}$ Mol/l, Inhibitor 96
(●) ohne Inhibitor

Tab. 30: Hemmung der Monaminoxidase. Mittelwerte ($1/v$) der reziproken Reaktionsgeschwindigkeiten, ausgedrückt durch die optische Dichte Q bei $253 \mu\text{m/mg/min}$ mit ihren Standardabweichungen unter Variation der Substratkonzentrationen und Zusatz von Hemmstoff 96.

Substrat: m-Jod-benzylamin;

Enzymquelle: solubilisierete MAO aus Rattenleber;

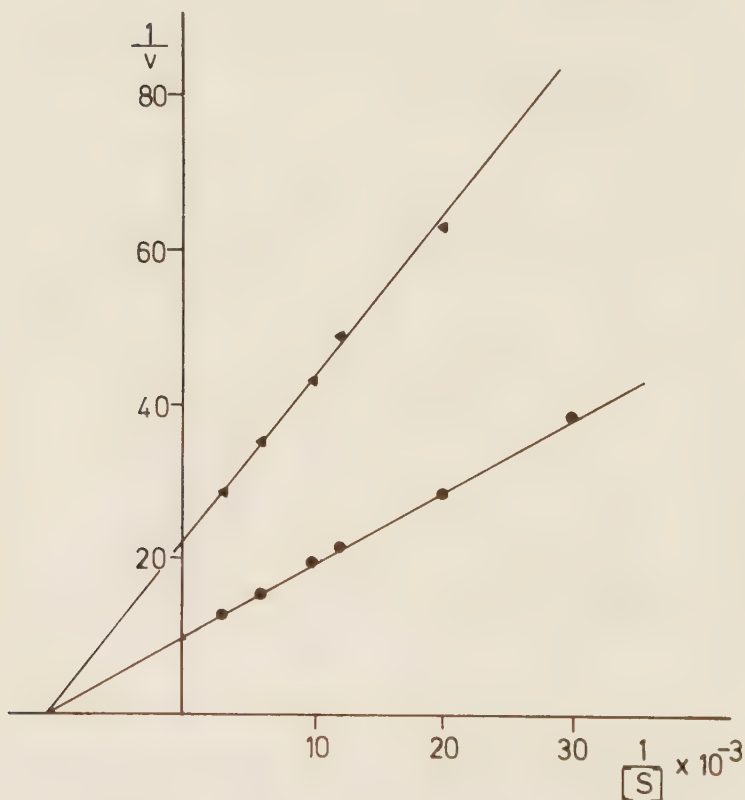
Proteingehalt nach Lowry (117): 24,5 mg/ml

Inhibitor: $1,004 \times 10^{-2}$ Mol/l 1-Phenyl-1-methylamino-2-methyl-propan $\times$ HCl

$1/S \times 10^{-3}$ Mol/l	$1/v \pm s^*$	
	ohne Hemmstoff	Inhibitor 96 $1,004 \times 10^{-2}$ Mol/l
3,02	$6,3 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,4$
6,04	$8,8 \pm 0,6$	$16,5 \pm 0,4$
10,07	$13,7 \pm 0,4$	$21,1 \pm 1,3$
12,08	$15,9 \pm 1,0$	$25,7 \pm 2,7$
20,13	$22,0 \pm 0,9$	$35,9 \pm 7,7$

* N = 6 (Stichprobenumfang)

Abb. 14: Inkompetitive Hemmung der Monaminoxidase durch
1-Phenyl-1-butylamino-3-methyl-butan.
Lineweaver - Burk-System;
Substrat: m-Jod-benzylamin;
Präinkubationszeit: 5 min



Abszisse: reziproker Wert der Substratkonzentration $\left[\frac{1}{S}\right]$
Ordinate: reziproker Wert der Reaktionsgeschwindigkeit, die
durch das Anwachsen der optischen Dichte Q bei
253 $\mu\text{m}/\text{mg}/\text{min}$ ausgedrückt wird. $1/v$
(▲) $1,13 \times 10^{-3}$ Mol/l Inhibitor⁴⁷
(●) ohne Inhibitor

Tab. 31: Hemmung der Monaminoxidase

Mittelwerte ($1/v$) der reziproken Reaktionsgeschwindigkeiten, ausgedrückt durch die optische Dichte Q bei $253 \mu\text{m}$ /mg/min mit ihren Standardabweichungen unter Variation der Substratkonzentrationen und Zusatz von Hemmstoff 47.

Substrat: m-Jod-benzylamin;

Enzymquelle: solubilisierete MAO aus Rattenleber;

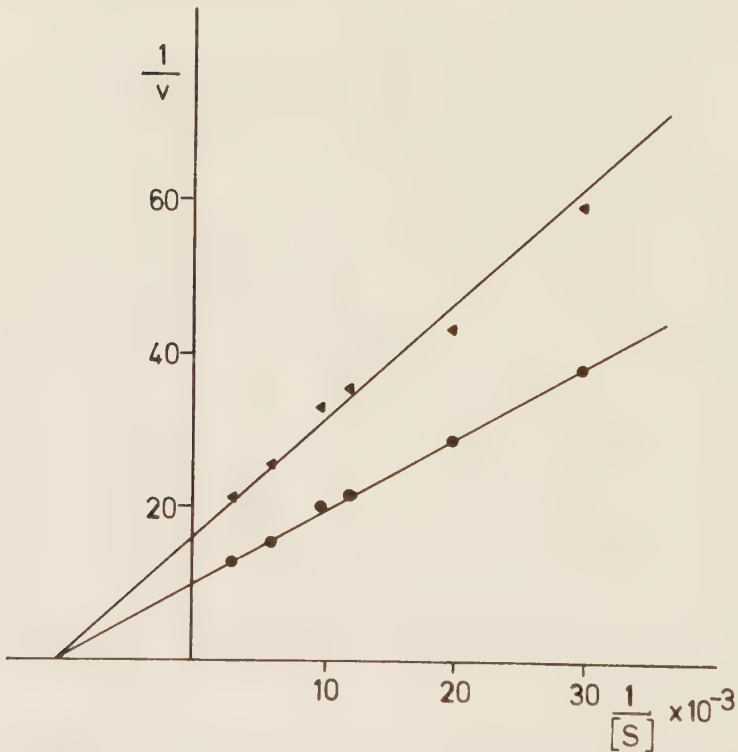
Proteingehalt nach Lowry (117): 20,5 mg/ml

Inhibitor: $1,13 \times 10^{-3}$ Mol/l 1-Phenyl-1-butylamino-3-methyl-butan

$1/S \times 10^{-3}$ Mol/l	$1/v \pm s^*$	
	ohne Hemmstoff	Inhibitor <u>47</u> $1,13 \times 10^{-3}$ Mol/l
3,02	$13,1 \pm 0,5$	$27,6 \pm 1,4$
6,04	$15,1 \pm 0,4$	$34,8 \pm 1,6$
9,62	$20,1 \pm 1,7$	$42,8 \pm 2,1$
12,08	$21,6 \pm 2,0$	$47,6 \pm 2,0$
20,13	$28,7 \pm 3,9$	$62,8 \pm 3,4$
30,20	$37,6 \pm 1,7$	

* N = 6 (Stichprobenumfang)

Abb. 15: Inkompetitive Hemmung der Monaminoxidase durch
1-Phenyl-1-sek-butylamino-pentan
Lineweaver - Burk-System;
Substrat: m-Jod-benzylamin;
Präinkubationszeit: 5 min



Abszisse: reziproker Wert der Substratkonzentration $\left[\frac{1}{S}\right]$
Ordinate: reziproker Wert der Reaktionsgeschwindigkeit, die
durch das Anwachsen der optischen Dichte Q bei
 $253 \mu\text{m/mg/min}$ ausgedrückt wird. $1/v$
(▲) $3,76 \times 10^{-4}$ Mol/l Inhibitor 55
(●) ohne Inhibitor

Tab. 32: Hemmung der Monaminoxidase

Mittelwerte ($1/v$) der reziproken Reaktionsgeschwindigkeiten, ausgedrückt durch die optische Dichte Q bei $253 \mu\text{m}$ /mg/min mit ihren Standardabweichungen unter Variation der Substratkonzentrationen und Zusatz von Hemmstoff 55.

Substrat: m-Jod-benzylamin;

Enzymquelle: solubilisierte MAO aus Rattenleber;

Proteingehalt nach Lowry (21): 20,5 mg/ml

Inhibitor: $3,76 \times 10^{-4}$ Mol/l 1-Phenyl-1-sek.butylaminopentan

$1/S \times 10^{-3}$ Mol/l	$1/v \pm s^*$	
	ohne Hemmstoff	Inhibitor <u>55</u> $7,76 \times 10^{-4}$ Mol/l
3,02	13,1 $\pm$ 0,5	21,0 $\pm$ 1,4
6,04	15,1 $\pm$ 0,4	25,8 $\pm$ 0,9
9,62	20,1 $\pm$ 1,7	32,9 $\pm$ 0,4
12,08	21,6 $\pm$ 2,0	35,5 $\pm$ 1,3
20,13	28,7 $\pm$ 3,9	43,2 $\pm$ 3,0
30,20	37,6 $\pm$ 1,7	58,6 $\pm$ 5,8

* N = 6 (Stichprobenumfang)

Tab. 33: In vitro Hemmung der Monaminoxidase durch 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane. $PI_{50} \pm$ Standardabweichung. PI_{50} ist die Inhibitorkonzentration, die für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität erforderlich ist.

Verbindung	$PI_{50} \pm s \text{ Mol/l}$
<u>99</u>	$2,76 \pm 0,12 \times 10^{-4}$
<u>96</u>	$1,21 \pm 0,36 \times 10^{-2}$
<u>47</u>	$1,01 \pm 0,25 \times 10^{-3}$
<u>55</u>	$4,85 \pm 0,3 \times 10^{-3}$
Vergleichsubstanz Benzylalkohol	$8,77 \pm 0,18 \times 10^{-4}$

2.5.2. Zur Hemmung der Monaminoxidase

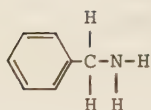
Durch Applikation von MAO-Hemmern lassen sich insbesondere bei gehemmten Depressionen eine Hebung der Stimmungslage und Steigerung der psychomotorischen Aktivität erzeugen. Die "thymere-tische" Wirkung dieser Pharmaka überwiegt dabei die "thymolep-tische".

Als Folge der kompetitiven Hemmung des Enzyms wie z.B. durch Iproniazid kommt es zu einer erhöhten Konzentration der Substrate Serotonin, Noradrenalin und Dopamin, vor allem im Gehirn (118, 119, 120). Neben antikonvulsiven Eigenschaften (118), Verkürzung der Barbiturat-Narkose (121), werden im Tierversuch eine gesteigerte Spontanmotilität sowie motorische Erregbarkeit erhalten (68). Ein Anstieg der biogenen Amine im ZNS ist bei dem schwächeren in vitro-Hemmer INH nicht gefunden worden (119).

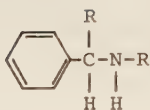
In Anbetracht von Literaturhinweisen, die auf eine Monaminoxidase-hemmung durch Benzylamine (108, 109) und insbesondere durch 1-Phenyl-methylaminoäthan (108, 110) aufmerksam machen, lag der Verdacht nahe, das pharmakologische Wirkungsspektrum der Substanz beruhe auf MAO-Enzymblockade.

Während es sich bei der Substanz α -Methyl-benzylmethylamin um einen starken kompetitiven Antagonisten ($PI_{50} = 2,7 \times 10^{-4}M$) handelt - zum Vergleich Benzylalkohol $PI_{50} = 3,6 \times 10^{-3}M$; Iproniazid $4,46 \times 10^{-5}M$ (122) - weist aber die stark analeptische Verbindung 96 erst in hohen Konzentrationen - $PI_{50} = 1,2 \times 10^{-2}M$ eine Hemmung inkompetitiver Art auf. Vermutlich besetzen aufgrund struktureller Ähnlichkeit zu den Substratverbindungen die basischen Stickstoffatome das aktive Zentrum der Monaminoxidase, an welchem physiologischerweise die Aminogruppe reagiert.

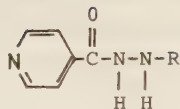
Substrat



Hemmer



Hemmer



Nicht kompetitive Hemmungen des Enzyms ähnlichen Ausmaßes werden von Cocain - $1-2 \times 10^{-2}$ M-Konzentrationen führen zu 40-60%iger Hemmung - und anderen Lokalanaesthetika (Percain) berichtet (160).

Die lipophileren Verbindungen 47 und 55 vermindern die Aktivität des Enzyms in vitro in etwas geringeren Konzentrationen (PI_{50} (47) = $1,01 \times 10^{-3}$ Mol/l, PI_{50} (55) = $4,85 \times 10^{-4}$ Mol/l).

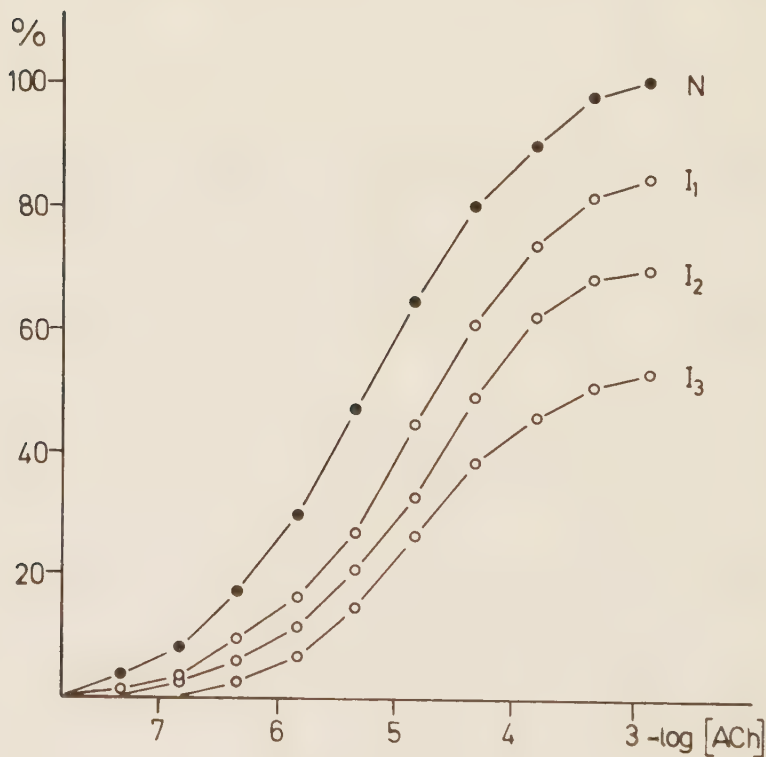
Eine in vivo-Hemmung der MAO konnte jedoch bei den 1-Phenyl-1-alkylaminoalkanen 96, 47 und 55 nicht festgestellt werden. Die Substanzen sind in Dosierungen von 20 mg/kg bzw. 40 mg/kg appliziert worden. Auch nach einer Verlängerung oder Verkürzung der Vorbehandlungszeit von 60 min. auf 20 min. bzw. 4 Stunden zeigen die Versuchstiergruppen gegenüber den Kontrollen nach Verabreichung von β -Phenyläthylamin keine signifikanten Motilitätsänderungen. Die für Monaminoxidase-Hemmer typischen spontanen Muskelzuckungen und Hyperreflexie (Nick- und Putzbewegungen!) der Tiere sowie übermäßiges Schwitzen aufgrund der Störung des vegetativen Nervensystems, wie sie durch die Vergleichssubstanz Nialamid hervorgerufen werden, sind nicht beobachtet worden.

Die Substanzen verhalten sich wie Cocain und α -alkylierte Phenyläthylamine, die keinen Einfluß auf den und NA-Gehalt des Gehirns besitzen (123).

2.6. Zur Wirkung am isolierten Jejunum der Ratte

2.6.1. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung

Abb. 16: Wirkung von Substanz 47. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin am Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration. N = unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 5,85 \times 10^{-7}$; $I_2 = 11,7 \times 10^{-7}$; $I_3 = 23,4 \times 10^{-7}$ Mol/l von Substanz 47.



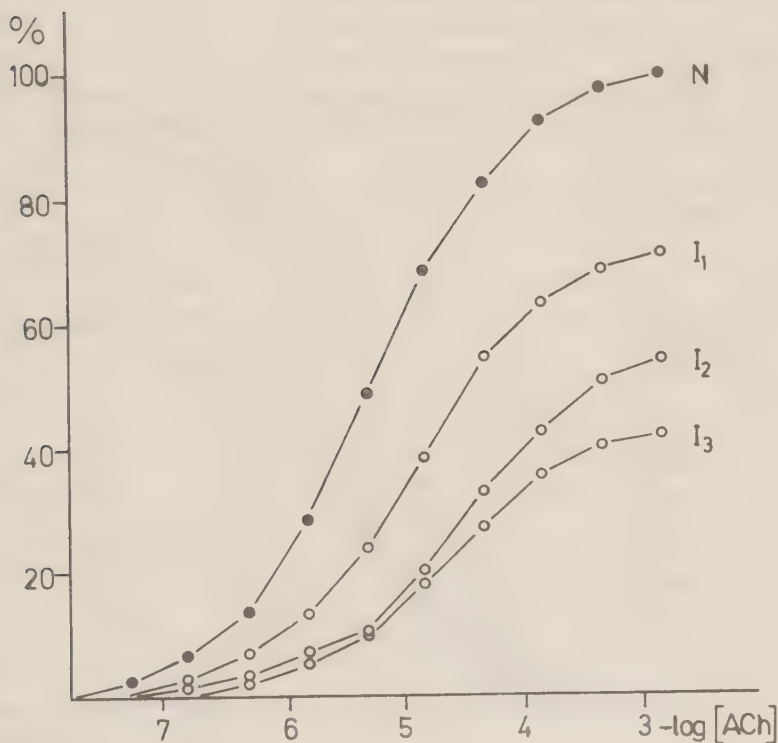
Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-Konzentration.
Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Acetylcholin erreichten Maximalkontraktion in %.

Abb. 17: Wirkung von Substanz 55. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin am Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration.

N = unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung;

$I_1 = 5,7 \times 10^{-7}$ Mol/l; $I_2 = 11,4 \times 10^{-7}$ Mol/l;

$I_3 = 22,8 \times 10^{-7}$ Mol/l von Substanz 55.



Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-Konzentration.

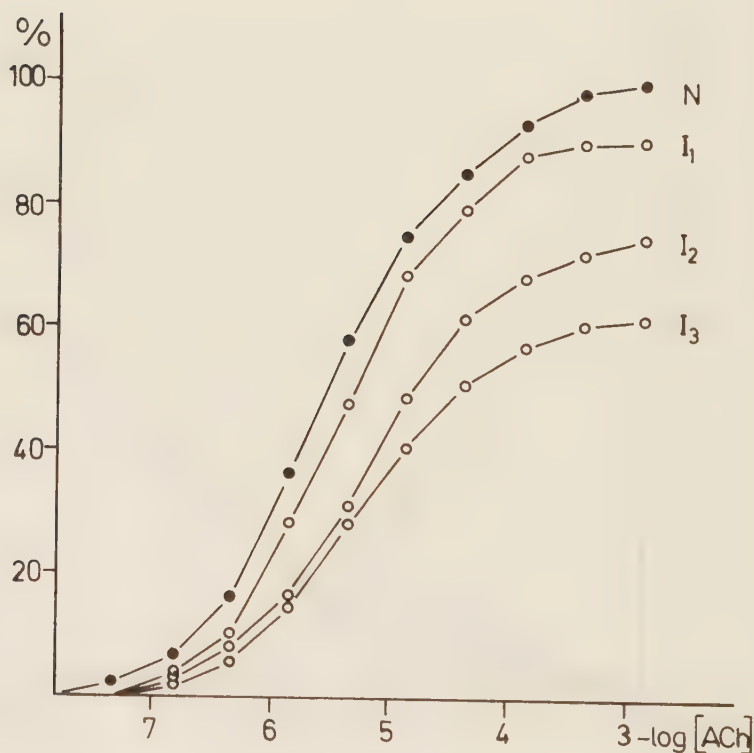
Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Acetylcholin erreichten Maximalkontraktion in %.

Abb. 18: Wirkung von Substanz 98. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin am Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration.

N = unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung;

$I_1 = 8,03 \times 10^{-8}$ Mol/l; $I_2 = 16,06 \times 10^{-8}$ Mol/l;

$I_3 = 32,12 \times 10^{-8}$ Mol/l von Substanz 98.



Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-Konzentration.

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Acetylcholin erreichten Maximalkontraktion in %.

Tab. 34: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz 47.

Acetyl- cholin $\times 10^{-8}$ Mol/l	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz <u>47</u> $\times 10^{-7}$ Mol/l		
		5,85	11,7	23,4
32	3,2 $\pm$ 1,0	1,2 $\pm$ 0,9	0,8 $\pm$ 1,4	-
64	8,0 $\pm$ 1,9	4,6 $\pm$ 1,1	3,2 $\pm$ 1,9	-
128	16,5 $\pm$ 4,1	9,5 $\pm$ 1,5	5,9 $\pm$ 1,9	2,3 $\pm$ 0,4
256	29,8 $\pm$ 6,9	16,4 $\pm$ 3,6	11,7 $\pm$ 2,8	6,8 $\pm$ 2,8
512	46,6 $\pm$ 10,1	26,9 $\pm$ 5,2	21,2 $\pm$ 3,4	14,6 $\pm$ 3,3
1024	63,9 $\pm$ 9,0	44,4 $\pm$ 5,2	33,1 $\pm$ 8,5	25,6 $\pm$ 3,3
2048	79,4 $\pm$ 5,1	60,9 $\pm$ 2,9	49,0 $\pm$ 5,8	38,0 $\pm$ 3,7
4096	89,6 $\pm$ 3,7	73,3 $\pm$ 2,9	61,9 $\pm$ 3,5	45,5 $\pm$ 3,0
8192	96,2 $\pm$ 1,9	81,6 $\pm$ 2,5	68,2 $\pm$ 4,2	50,7 $\pm$ 3,1
16384	100	84,0 $\pm$ 3,8	69,7 $\pm$ 3,9	52,7 $\pm$ 4,6

Tab. 35: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in %
mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von
Substanz 55.

Acetyl- cholin $\times 10^{-8}$ Mol/l	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz <u>55</u> $\times 10^{-7}$ Mol/l		
		5,7	11,4	22,8
32	2,4 $\pm$ 1,15	0,3 $\pm$ 0,5	-	-
64	6,1 $\pm$ 2,2	2,5 $\pm$ 1,3	1,3 $\pm$ 0,9	-
128	13,5 $\pm$ 4,4	6,2 $\pm$ 2,2	3,2 $\pm$ 1,7	2,2 $\pm$ 1,8
256	28,2 $\pm$ 8,8	13,1 $\pm$ 3,4	6,5 $\pm$ 2,5	5,6 $\pm$ 1,5
512	48,7 $\pm$ 11,2	23,9 $\pm$ 3,7	10,7 $\pm$ 2,5	10,4 $\pm$ 2,8
1024	68,7 $\pm$ 10,0	38,0 $\pm$ 3,7	19,8 $\pm$ 3,1	18,0 $\pm$ 5,3
2048	83,5 $\pm$ 6,9	55,1 $\pm$ 6,0	32,5 $\pm$ 0,8	27,0 $\pm$ 6,4
4096	92,2 $\pm$ 4,7	63,5 $\pm$ 5,8	42,4 $\pm$ 4,2	35,7 $\pm$ 5,3
8192	97,7 $\pm$ 1,7	68,7 $\pm$ 5,1	50,7 $\pm$ 4,3	40,3 $\pm$ 2,2
16384	100	71,0 $\pm$ 4,9	55,0 $\pm$ 6,0	41,9 $\pm$ 1,4

Tab. 36: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz 98.

Acetyl- cholin $\times 10^{-8}$ Mol/l	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz 98 $\times 10^{-8}$ Mol/l		
		8,03	16,06	32,12
32	2,5 $\pm$ 1,0			
64	6,8 $\pm$ 2,4	3,7 $\pm$ 1,4	2,9 $\pm$ 2,0	1,7 $\pm$ 0,9
128	16,3 $\pm$ 3,1	11,4 $\pm$ 2,0	8,- $\pm$ 2,1	6,2 $\pm$ 1,6
256	36,8 $\pm$ 8,8	28,3 $\pm$ 3,9	16,7 $\pm$ 2,6	15,0 $\pm$ 3,3
512	58,1 $\pm$ 11,8	50,7 $\pm$ 6,1	30,3 $\pm$ 5,0	28,7 $\pm$ 7,0
1024	74,8 $\pm$ 9,8	69,5 $\pm$ 5,7	49,2 $\pm$ 8,6	41,6 $\pm$ 10,1
2048	86,6 $\pm$ 5,6	79,6 $\pm$ 3,1	61,3 $\pm$ 6,1	50,8 $\pm$ 8,2
4096	92,8 $\pm$ 5,2	87,0 $\pm$ 4,1	68,1 $\pm$ 5,0	56,3 $\pm$ 8,4
8192	97,9 $\pm$ 2,1	89,0 $\pm$ 3,0	72,7 $\pm$ 4,2	60,7 $\pm$ 7,1
16384	100	89,8 $\pm$ 2,4	75,0 $\pm$ 3,7	61,5 $\pm$ 6,2

Tab. 37: Hemmstoffkonzentration, die die maximale Kontraktionshöhe um 50 % (= ID₅₀) bzw. 25 % (= ID₂₅) vermindert.

Substanz Nr.	ID ₅₀ Mol/l	ID ₂₅ Mol/l
98	$5,6 \times 10^{-7}$	$1,97 \pm 0,93 \times 10^{-7**}$
55	$1,7 \pm 0,81 \times 10^{-6**}$	
47	$2,5 \times 10^{-6}$	$9,64 \pm 2,9 \times 10^{-7**}$
50*	$1,02 \times 10^{-7}$	
95*	$1,04 \times 10^{-6}$	
96*	$5,4 \times 10^{-6}$	
97*	$9,0 \times 10^{-6}$	

Die inhibitorische Dosis 50 ist durch Interpolation aus der Probitgeraden in der Hazen-Skala im Wahrscheinlichkeitsnetz erhalten worden.

* Die Bestimmung der ID₅₀ der Verbindung ist von R. Burger durchgeführt worden (122).

** Berechnung der ID₅₀ bzw. ID₂₅ nach dem Probitverfahren (103) $\pm$ Vertrauensbereich ($\alpha = 0,05$).

2.6.2. Zur Wirkung am isolierten Jejunum der Ratte

Alle untersuchten 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane zeigen am isolierten Jejunum der Ratte cholinolytische Eigenschaften. Durch fortlaufende Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration wird die Hemmwirkung der Substanzen nicht aufgehoben. Das Kontraktionsmaximum wird in Abhängigkeit steigender Inhibitorkonzentrationen vermindert. (Abb. 16-18, Tab. 34-36). Aufgrund der Dosis-Wirkungskurven läßt sich für die Substanzen (47, 55, 50, 95-98) ein nichtspezifischer spasmolytischer Wirkungsmechanismus ableiten. Der Angriff des Hemmstoffes erfolgt am Acetylcholin-Rezeptorkomplex (nicht kompetitive Hemmung).

Wie der Vergleich der ED_{50} -Werte zeigt, ist eine Abnahme der spasmolytischen Wirkung sowohl durch eine Verkürzung der α - und N-ständigen Alkylreste als auch durch deren Verzweigung zu beobachten. Als Ursache kann die Verminderung der hydrophoben Wirkstoff-Rezeptor-Wechselbeziehung angesehen werden, die pro CH_2 Gruppe mit 650 cal/Mol zu veranschlagen ist (124). Berücksichtigt man die relativ schwachen neural-spasmolytischen Effekte von 1-Phenyl-1-butylamino-pentan und 1-Phenyl-1-methylamino-pentan - 1/1000 bzw. 1/3000 der Atropinwirkung (125) -, so dürfte es sich bei den untersuchten Verbindungen vorzugsweise um papaverinartige, muskulär-spasmolytische Wirkungen handeln. Im Vergleich zu Papaverin- ID_{50} am Jejunum der Ratte $1,1 \times 10^{-5}$ M (126) - besitzen vor allem die Substanzen 98 und 50 mit einer ID_{50} von $5,6 \times 10^{-7}$ M bzw. $1,02 \times 10^{-7}$ M eine erwähnenswerte Überlegenheit. Die Wirkung ist auf eine Hemmung des passiven Ionentransportes in der Zellmembran während der Erregungsphase zurückzuführen (126, 127). Die Kontraktionsfähigkeit der glatten Muskulatur des Darmes wird hierdurch vermindert. Zahlreiche Lokalanaesthetika, wie z.B. Procaïn, verhalten sich entsprechend. Werden die Cocain-ähnlichen Eigenschaften der untersuchten Verbindungen in Betracht gezogen (vgl. Vas deferens D. 2.4.2.), so ist für diese ein gleichartiger Wirkmechanismus anzunehmen. Diese Überlegungen werden durch Untersuchungsergebnisse zur lokalanaesthetischen Wirksamkeit gestützt.

Die oberflächenanaesthetische Wirksamkeit von 1-Phenyl-1-butyl-amino-pentan, getestet an der Kaninchencornea, ist 60x stärker als die von Procain. Die lokalanaesthetische Wirkung, getestet an der Meerschweinchen-Quaddel, ist gegenüber Procain 5x größer (125).

Ein wesentlicher Bestandteil der thymoleptischen Wirkung von Imipramin wird auf seine anticholinergen Eigenschaften zurückgeführt (128, 129). Die ID_{50} von Imipramin bewegt sich zum Vergleich zwischen 3×10^{-8} bis 1×10^{-7} Mol/l; ausgeprägtere cholinolytische Effekte weisen Amitriptilin ($ID_{50} 1-3 \times 10^{-8}$ Mol/l) und Noxiptilin auf ($3 \times 10^{-8} - 1 \times 10^{-7}$ Mol/l).

2.7. Zur Aufhebung der Oxotremorinwirkung

2.7.1. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung

Tab. 38: Beeinflussung des Oxotremorin-Tremors durch
1-Phenyl-1-alkylamino-alkane.
Applikation der Substanz: i.p., gelöst in physiol.
NaCl-Lösung; nach 30 min. 184 g/kg Oxotremorin i.v.

Verbindung Nr.	Dosis mg/kg	Tremor * Mittelwert	Stichproben- umfang	p **
<u>96</u>	25,0 ***	2,0	10	>0,05
<u>47</u>	20,0 ***	1,25	10	<0,05
<u>55</u>	40,0	1,5	10	>0,05
<u>98</u>	40,0	0,7	10	<0,01
<u>50</u>	30,0 ****	0,5	10	<0,01
Vergleichs- verbindung Akineton ®	25,0	0,1	10	<0,01

* Tremor-Skala: 10 min Dauertremor = 2;
unterbrochener Tremor = 1;
schwacher Tremor = 0,5.

** Die Berechnung erfolgt durch den statistischen Vergleich pro-
zentualer Häufigkeiten mit Hilfe von m x n Tafeln und χ^2 .
Als Vergleich dient der Kontrollversuch ohne Antagonisten.
(N = 10; 100 %)

*** 40 mg der Verbindung sind in Kombination mit Oxotremorin
zumeist toxisch.

**** Lösung der Substanz unter Zusatz von 10 % Propandiol.

2.7.2. Zur antagonistisierenden Wirkung gegen den Oxotremorin-Tremor

Durch Oxotremorin lassen sich in Versuchstieren parkinsonoide Zustände hervorrufen. Der Tremor wird durch zentrale Anticholinergika aufgehoben. Auch in der Therapie von Depressionen sind Anticholinergika angewandt worden. Wegen ihrer delirogenen Wirkung haben sie sich jedoch nicht bewährt (68).

Zentrale wie periphere cholinolytische Wirkungsqualitäten weisen auch Thymoleptika auf (130, 131). Während jedoch zentrale Anticholinergika (Benzhexol) Tremor und Hypothermie gleichermaßen inhibieren, scheinen Thymoleptika vielmehr wie zentrale Sympathomimetika zu fungieren (nicht atropinartig) (130). So wird von Desipramin, Amitriptilin oder Nortriptilin vorzugsweise die Hypothermie und weniger der Tremor antagonisiert, wie dies von Amphetamin berichtet wird (132).

Andere Autoren verneinen sogar einen zentralen anticholinergen Effekt von Desipramin (133).

Die untersuchten 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane, welche die Versuchstiere gegen die durch Tetraabenazin induzierte Katatonie geschützt haben, weisen keine (Verb. 96, 55) oder nur geringe (47) zentral cholinolytische Eigenschaften auf. Ausgeprägt ist jedoch die Wirkung der Verbindungen 97 und 98, die aber trotz indirekter adrenomimetischer Wirkungsqualitäten zu keinem Reserpinantagonismus führen.

Die Oxotremorin-antagonistischen Eigenschaften der getesteten Verbindungen stehen in engem Zusammenhang mit ihrer peripheren cholinolytischen Potenz, was aus dem Vergleich mit der Hemmung (ID_{50}) des Acetylcholin-Spasmus am Rattenjejunum hervorgeht (vgl. Kap. D. 2.6.1.).

2.8. Zur Toxizität der 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane

2.8.1. Ergebnisse der Toxizitätsbestimmung

Tab. 39: Dosis letalis 50 von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkan-
hydrochloriden an der Maus

Substanz Nr.	LD ₅₀ ± V (α = 0,05) mg/kg	Stichproben- umfang N	LD ₅₀ Mol/kg x 10 ⁻⁴
<u>46</u>	90,5 ± 7,4	41	3,53
<u>47</u>	108,4 ± 9,8	42	4,22
<u>48</u>	91,0 ± 8,9	42	3,55
<u>54</u>	94,5 ± 4,8	49	3,88
<u>55</u>	68,9 ± 5,4	42	2,69
<u>57</u>	72,2 ± 2,7	46	2,97
<u>50</u> *	65,2	84	2,29
<u>95</u> *	67,7	77	2,79
<u>96</u> *	54,1	70	2,70
<u>97</u> *	58,3	63	2,91

* Die Bestimmung der LD₅₀ der Verbindung ist von R. Burger
durchgeführt worden (77).

2.8.2. Zur Toxizität der 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane

Der Tod der Versuchstiere tritt zumeist innerhalb von 5 bis 20 min. nach der i.p. Applikation der Substanzen ein. Augenfällig sind dabei insbesondere bei Verbindungen, die die Spontanaktivität erhöhen, im subtoxischen Dosis-Bereich, Hyperreflexie, Tremor, Exzitation, im toxischen Dosis-Bereich heftige klonisch-tonische Krämpfe, und Opisthotonus. Tiere, die nach 20 min. nicht gestorben sind, haben auch während der 6-tägigen Beobachtungszeit überlebt.

Die Toxizität wird durch die α -ständigen (R) und N-ständigen (R_1) aliphatischen Reste beeinflusst. Sie nimmt von Verbindungen mit $R = C_3$ und $R_1 = C_1$ Resten zu Substanzen mit $R = C_3$ und $R_1 = C_4$ sowie $R = C_4$ und $R_1 = C_4$ Alkylresten ab. Die beste Verträglichkeit zeigen Verbindungen mit $R = \text{tert-}C_4$ und $R_1 = C_4$, deren DL_{50} aufgrund von Vorversuchen nicht unter 130 mg/kg zu finden ist. Ein Ansteigen der Toxizität wird bei Verbindungen mit $R = n-C_6$ und $R_1 = C_1$ oder C_4 Resten verzeichnet.

Toxische Verbindungen werden nach ihren letalen Dosen in sechs Klassen eingeteilt (134). Die untersuchten Substanzen sind alle der dritthöchsten Toxizitätsklasse ("very toxic") zuzuordnen.

Das Vergiftungsbild der 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane weist mitunter gleichartige Symptome auf wie das therapeutisch gebräuchlicher Thymoleptika, MAO-Hemmer und von Cocain. Es wird insbesondere von Konvulsionen, aggressiven Erregungszuständen, Reflexabweichungen, tonisch-klonischen Krämpfen und Opisthotonushaltung berichtet (135). Als DL_{50} werden für Imipramin an der Maus (s.c.) 90-160 mg/kg angegeben (69).

3. Zusammenfassende Beurteilung

Alle geprüften 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane zeigen indirekte sympathicomimetische und lytische Eigenschaften. Es wurden 3 pharmakologische Verbindungstypen gefunden:

A. Analeptischer Verbindungstyp:

Analeptische Wirkungsqualitäten besitzen besonders Verbindungen mit kurzkettigen N- und α -Alkylresten. Am wirksamsten sind die Substanzen 51, 96 und 97. Sie führen zu einer deutlichen Erhöhung der Spontanmotilität und Verkürzung der Evipannarkose. Sie sind antikataleptisch (96, 97) und verursachen am Vas deferens bei fehlender Eigenwirkung eine ausgeprägte Potenzierung der Noradrenalin-Wirkung. Der Blutdruck der normotonen Ratte wird jedoch gesenkt. Der Mechanismus ist weder Histamin- noch Muskarin-artig. Der durch Nicotin induzierte Blutdruckanstieg wird nicht aufgehoben. Im Gegensatz zu den Versuchen am Vas deferens wird keine Verstärkung der Pressorwirkung von Noradrenalin gefunden. Die Verbindungen zeigen geringe lokalanästhetische und spasmolytische Eigenschaften, sind jedoch gegen den Oxotremorin-Tremor unwirksam.

B. Thymoleptischer Verbindungstyp:

Unter den Substanzen mit mittellangen N- und α -Alkylketten befinden sich Verbindungen mit thymoleptischen Eigenschaften. Besonderes Interesse verdienen die Verbindungen 47 und 55. Sie führen zum Reserpinantagonismus und potenzieren bei fehlender Eigenwirkung die Noradrenalin-Wirkung am Vas deferens. Der Acetylcholin-Spasmus am Rattenjejunum wird gehemmt. Oxotremorin-antagonistische Eigenschaften sind schwach ausgeprägt. Im Motilitätsversuch wird eine relativ geringe Steigerung der Spontanaktivität gemessen, die zumeist erst in höheren Dosierungen auftritt. Auch die Hexobarbital-Narkose wird nur wenig beeinflusst, in hohen Dosisbereichen jedoch verkürzt. Die Unter-

suchungsbefunde zeigen, daß 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane interessante psychotrope Wirkungsqualitäten besitzen. Durch die Wahl geeigneter α - und N-Alkylreste wird ein ausgewogenes Verhältnis adrenotroper und lytischer Eigenschaften der Verbindungen erreicht. Die Substanzen 47 und 55 weisen ein pharmakologisches Wirkungsspektrum auf, das mit therapeutisch gebräuchlichen Antidepressiva vergleichbar ist.

C. Neuroleptischer Verbindungstyp:

Verbindungen mit längerkettigen unverzweigten N- und α -ständigen Alkylresten zeigen neuroleptische Eigenschaften. Insbesondere führen die Substanzen 50, 95 und 98 zu einer Verlängerung der Barbituratnarkose und zur Sedation im Motilitätsversuch. Periphere (Rattenjejunum) und zentrale (Oxotremorinantagonismus) anticholinerge Wirkungsqualitäten sind ausgeprägt. Die Verbindungen wirken blutdrucksenkend. Die Wirkung ist weder Histamin- noch Muskarin-artig. Sie ist auf eine Blockierung peripherer sympathischer Ganglien zurückzuführen. Diese Annahme wird durch die guten lokalanästhetischen und nikotinolytischen Eigenschaften der Verbindungen gestützt.

E. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Synthesevorschriften

1.1. Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl-benzylidenaminen

0,25 Mol Aldehyd werden tropfenweise unter Schütteln und Kühlen mit 0,3 Mol Alkylamin versetzt. Die Schiff'sche Base wird in CHCl_3 aufgenommen und mit Na_2SO_4 getrocknet.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels werden die N-Alkyl-benzylidenamine im Vakuum destilliert. Auf eine Analyse dieser Zwischenprodukte wurde verzichtet.

1.2. Verfahren 1 zur Herstellung von N-Alkyl-benzylaminen

0,1 Mol N-Alkyl-benzylidenamin in 50 ml wasserfreiem Äther werden zu einer Mischung aus 0,05 Mol LiAlH_4 und 30 ml wasserfreiem Äther unter Rühren getropft. Der Ansatz wird für weitere 60 Min. bei 37°C gerührt und dann mit Eiswasser hydrolysiert. Nach Abtrennen und Trocknen der Ätherphase mit Na_2SO_4 wird HCl -Gas bis zur Sättigung eingeleitet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Methanol/Äther umkristallisiert.

1.3. Verfahren 2 zur Herstellung von N-Alkyl-benzylaminen

0,1 Mol N-Alkyl-benzylidenamin in 100 ml Methanol werden mit 0,05 Mol NaBH_4 versetzt und 60 Min. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel ab, gibt zum Rückstand ca. 30 ml 6N NH_3 und schüttelt mit Äther aus. Die weitere Aufarbeitung erfolgt entsprechend Verfahren 1.

1.4. Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiaminen

8 g (0,3 gAtom) fein zerschnittene Aluminiumfolie werden mit 0,8 g HgCl_2 in 30 ml Äthanol amalgamiert. Eine Lösung von 100 mMol N-Alkyl-benzylidenamin in 50 ml Toluol wird zugesetzt und 6 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird mit 3N NaOH hydrolysiert und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen. Das als Nebenprodukt anfallende N-Alkyl-benzylamin wird abdestilliert, der Destillationsrückstand in Äther gelöst, HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet und das Lösungsmittel abgezogen. Aus der methanolischen Lösung des Abdampfrückstandes wird durch sukzessive Ätherzugabe zuerst die Mesoform und dann das Racemat ausgefällt.

1.5. Verfahren 1 zur Herstellung von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen

50 mMol N-Alkyl-benzylidenamin werden in 50 ml wasserfreiem Äther gelöst und mit 200 mMol Grignard-Reagenz versetzt. Nach 15 Std. Reaktionszeit (Temp. 37°C) wird mit Eiswasser hydrolysiert, die Ätherphase abgetrennt, mit verdünnter Essigsäure die Hauptmenge $\text{Mg}(\text{OH})_2$ in Lösung gebracht und die Wasserphase 3mal mit je 50 ml CHCl_3 extrahiert. Die Na_2SO_4 -getrocknete organische Phase wird mit HCl-Gas gesättigt und das Lösungsmittel abgezogen. Die proz. Basenzusammensetzung wird in einem aliquoten Teil des Abdampfrückstandes durch Craig-Verteilung bestimmt (siehe E. 3.). Präparativ lassen sich die 1-Phenyl-1-alkylamino-alkan-hydrochloride aus der alkoholischen Lösung des Rohprodukts durch fraktionierte Fällung mit Äther gewinnen.

1.6. Verfahren 2 zur Herstellung von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen

10 mMol N-Alkyl-benzylidenamin werden in 30 ml Petroläther gelöst und tropfenweise unter Stickstoffatmosphäre mit 20 mMol Alkyl-lithium versetzt. Nach 24stündigem Schütteln bei 20°C wird mit

Eiswasser hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch 3mal mit 20 ml CHCl_3 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, mit HCl -Gas gesättigt und zur Trockene eingedampft.

Die quantitative Untersuchung des Rohprodukts und die präparative Gewinnung der 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane erfolgt wie im Verfahren E. 1.5..

1.7. Verfahren 3 zur Herstellung von 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen

200 mMol Alkylmagnesiumchlorid werden im Rotationsverdampfer vom Äther befreit. Der Abdampfrückstand wird mit 100 ml wasserfreiem Toluol und anschließend mit 50 mMol N-Alkyl-Benzylidenamin, gelöst in 50 ml Toluol, versetzt. Nach 15stündigem Erhitzen auf 98°C wird der Ansatz entsprechend der Methode E. 1.5. aufgearbeitet.

1.8. Versuch zur Darstellung von 1-Phenyl-tert-butylamino-alkanen aus 2-Phenyl-2-tert-butylamino-acetonitril und Grignard-verbindungen

2-Phenyl-2-tert-butylamino-acetonitril

0,1 Mol Natriumcyanid wird in wenig Wasser gelöst und mit 50 mMol N-tert-Butyl-benzylidenamin versetzt. Der Ansatz wird in Eiswasser gekühlt, mit 240 ml (0,8 Mol) 3N HCl unterschichtet, verschlossen und 1 Std. geschüttelt. Das ausgefallene Aminonitril wird abgenußt, mit H_2O und wenig Petroläther gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Farblose Kristalle, Schmp. 39°C , Ausbeute 70 % d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (188,3)

Ber.: C 76,55 H 8,56 N 14,87

Gef.: C 74,98 H 7,77 N 14,27

NMR (CD_3OD); τ : 2,4 - 2,7 (m, 5aromat. H); 5,10 (s, $>\text{CH}-$); 8,76 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Umsetzung mit $\text{tert-C}_4\text{H}_9\text{MgCl}$ und $\text{n-C}_4\text{H}_9\text{MgCl}$

20 mMol α -Aminonitril werden in 50 ml Äther gelöst und 100 mMol Grignardreagenz zugesetzt. Nach 15 Std. Reaktionszeit (Temp. 37°C) wird der Ansatz entsprechend Verfahren E. 1.5. aufgearbeitet.

Die Ausbeute liegt bei der Umsetzung mit $\text{tert-C}_4\text{H}_9\text{MgCl}$ unter 1 %, bei der mit $\text{n-C}_4\text{H}_9\text{MgCl}$ bei 4,1 % d. Th.

1.9. Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dialkyl-benzylaminen und N,N,N',N'-Tetraalkyl-1,2-diphenyl-äthylendiaminen

25 mMol sekundäres Amin (92, 93) werden mit 3,6 ml (78 mMol) Ameisensäure (98 %) und 1,25 ml (12,5 mMol) Formaldehydlösung (30 %) am Rückflußkühler so lange zum Sieden erhitzt, bis keine merkliche CO_2 -Entwicklung mehr festzustellen ist (ca. 5 Std.). Nach Zusatz von 25 ml (250 mMol) HCl (37 %) wird im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Äthanol/Äther umkristallisiert.

1.10. Grignardreagentien

Zur Darstellung der Grignardreagentien werden Magnesium-Späne hohen Reinheitsgrades verwendet. Außer Spuren von Eisen (0,02 %) waren spektralanalytisch keine Verunreinigungen durch Fremdmetalle nachweisbar.

Normalansatz: Eine Lösung von 0,8 Mol Alkylhalogenid in 100 ml wasserfreiem Äther werden zu 0,8 gA Magnesium in 200 ml Äther getropft (Rühren, Rückflußkühlung). Nach Abklingen der Reaktion wird noch 30 min auf dem Wasserbad zur vollständigen Umsetzung erwärmt. Die Lösung wird durch Glaswolle filtriert und mit Äther auf 500,0 ml Volumen verdünnt.

Gehaltsbestimmung: 20,0 ml der Grignardlösung werden mit Eiswasser hydrolysiert und mit 50,0 ml 1 N H_2SO_4 versetzt. Nach Abdampfen des Äthers wird mit 1 N NaOH gegen Phenolphthalein zurücktitriert. Der sich daraus ergebende Gehalt an RMgX dient zur Berechnung der zur Umsetzung Schiff'scher Basen benötigten Menge Grignardlösung.

1.11. Lithiumalkyl-Reagentien

0,2 Mol Alkylhalogenid, in 30 ml Pentan gelöst, werden unter Stickstoffatmosphäre (Rückflußkühlung, Rühren) zu 0,4 gA fein zerschnittenem Lithiumdraht in 50 ml Pentan zugetropft (Kühlung). Ist keine merkliche Reaktion mehr wahrnehmbar, so wird die Lösung durch eine Glassinternutsche filtriert und mit Pentan ad 100,0 ml verdünnt.

Gehaltsbestimmung nach Gilman (136):

- a) 10,0 ml der Li-AlkylLösung werden mit Eiswasser hydrolysiert und mit 20,0 ml 1N H_2SO_4 versetzt. Mit 1N NaOH wird gegen Phenolphthalein zurücktitriert.
- b) 10,0 ml der Li-AlkylLösung werden in eine Lösung von 1 ml Benzylchlorid in 10 ml absoluten Äther einpipettiert. Nach 2 min fügt man 10 ml Aqua dest. und 20,0 ml 1N H_2SO_4 zu. Gegen Phenolphthalein wird mit 1N NaOH zurücktitriert.

Die Differenz der Werte aus den Titrationsen a) und b) ergibt den Gehalt an organisch gebundenem Lithium, der als Grundlage zur Berechnung der zur Umsetzung benötigten Menge Lithiumalkyl-Reagenz dient.

1.12. Metallhalogenide (wasserfrei)

Zu den Untersuchungen werden p.A. Handelsprodukte verwendet, die mit Thionylchlorid (Sieden am Rückfluß) und Trocknen bei 150°C im HV sorgfältig wasserfrei gemacht worden sind.

1.13. Umsetzung von N-Alkyl-benzylidenaminen mit Grignard-reagentien in Gegenwart von $MnCl_2$

Normalansatz: Die Mischung von 50 mMol N-Alkyl-benzylidenamin und 2,5 mMol $MnCl_2$ (s. E. 1.12.) in 50 ml Äther wird mit 100 mMol Grignardreagenz (s. E. 1.10.) versetzt. Nach 4 Std. Reaktionszeit bei 37°C wird der Ansatz entsprechend der Methode E. 1.5. aufgearbeitet.

Änderungen der Molverhältnisse und Reaktionsbedingungen sind den Tabellen zu entnehmen.

1.14. Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Organolithiumverbindungen in Gegenwart von MnCl_2

Normalansatz: Der Mischung aus 10 mMol N-Butyl-benzylidenamin und 10 mMol MnCl_2 in 30 ml Äther wird unter Stickstoffatmosphäre 20 mMol Organolithiumreagenz (s. E. 1.11.) zugetropft. Nach 4 Std. Reaktionszeit unter Rühren bei 20°C wird der Ansatz nach Verfahren E. 1.6. aufgearbeitet.

Änderungen der Molverhältnisse und Reaktionsbedingungen sind in den Tabellen angeführt.

1.15. Umsetzung von N-Butyl-benzylidenamin mit Chrom-II-Chlorid

10 g Zinkstaub werden mit 0,8 g HgCl_2 und 0,5 ml konz. HCl in 10 ml H_2O amalgamiert und dekantiert. Nach Zusatz von 10 g Zinkgranulat wird unter Stickstoff eine Lösung von 12,0 g CrCl_3 in 25 ml konz. HCl und 10 ml H_2O zugefügt. Die hellblaue Lösung von Chrom-II-chlorid wird in eine Lösung von 10 mMol N-Butyl-benzylidenamin in 10 ml Dioxan filtriert. Nach 60 min Rühren wird mit 3N NaOH alkalisiert, die Basen extrahiert und nach Abschnitt E.1.5. aufgearbeitet.

1.16. Darstellung von hochaktivem Magnesium und Umsetzung mit N-Butyl-benzylidenamin

9,5 g wasserfreies Magnesiumchlorid werden in 50 ml absolutem THF suspendiert. Unter Stickstoff, Rühren und Rückflußkühlung fügt man 7,8 g Kalium zu und erwärmt zum Sieden. Mit fortschreitender Umsetzung des geschmolzenen Kaliums fällt fein verteiltes hochaktives Magnesium-Pulver aus. Nach 1 Std. werden 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin, gelöst in 20 ml THF zugesetzt. Nach 4 Std. Reaktionszeit erfolgt die Aufarbeitung entsprechend Abschnitt E.1.5.

Variation: 3,9 g Kalium

1.17. Darstellung von hochaktivem Mangan und Umsetzung mit
N-Butyl-benzylidenamin

50 mMol MnCl_2 (6,25 g) werden entsprechend Abschnitt E.1.16. mit
3,9 g Kalium zur Reaktion gebracht.

Variation: 1,95 g Kalium.

2. Verbindungen

- 2.1. Benzylamin·HCl (Schuchardt BE 155)
- 2.2. N-Methyl-, N-Äthyl-, N-Propyl-, N-Isopropyl-, N-Butyl-,
-7. N-Isobutyl-benzylamin·HCl (137)
Verfahren E.1.2.
- 2.8. N-sek-Butyl-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.9. N-tert -Butyl-benzylamin·HCl (137)
Verfahren E.1.2.
- 2.10. N-Pentyl-benzylamin·HCl (137)
Verfahren E.1.4.
- 2.11. N-(2-Methyl-butyl)-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.12. N-(3-Methyl-butyl)-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.13. N-Hexyl-benzylamin·HCl (137)
Verfahren E.1.4.
- 2.14. N-(4-Methyl-pentyl)-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.15. N-(1,3-Dimethyl-butyl)-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.16. N-Heptyl-benzylamin·HCl (137)
Verfahren E.1.4.
- 2.17. N-Octyl-benzylamin·HCl (137)
Verfahren E.1.4.
- 2.18. N-Dodecyl-benzylamin·HCl (138)
Verfahren E.1.2.; farblose Kristalle; Schmp.: 198°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 85 % d. Th.
 $C_{19}H_{33}N \cdot HCl$ (311,9)
Ber.: C 73,15 H 10,98 N 4,49
Gef.: C 73,08 H 10,78 N 4,37

2.19. N-(1-Hydroxymethyl-propyl)-benzylamin·HCl

Verfahren E.1.2.; farblose Kristalle; Schmp.: 126 - 127°C
(Methanol/Äther);

Ausbeute: 84 % d.Th.

$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ (215,7)

Ber.: C 61,24 H 8,41 N 6,49 Cl 16,43

Gef.: C 61,15 H 8,55 N 6,48 Cl 16,75

NMR (CD_3OD): τ 2,4 - 2,7 (m, 5aromat. H) 5,73 (s, $-CH_2-N<$);

6,7 - 7,1 (m, $>N-CH<$); 6,06 - 6,26 (m, $-\underline{CH_2}-OH$); 8,20

(m, $-CH_2-$); 9,00 (t, $-CH_3$, J = 7 Hz)

2.20. N,N'-Dimethyl-, N,N'-Diäthyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-

-27. Diisopropyl-, N,N'-Dibutyl-, N,N'-Diisobutyl-, N,N'-
-Di-sek-butyl-, N,N'-Di-tert -butyl-1,2-diphenyläthylen-
diamin·2HCl (11)

20 a - 27 a = racem 20 b - 27 b meso

Verfahren E.1.4.

2.28. N,N'-Dipentyl-1,2-diphenyläthylendiamin·2 HCl (11)

28 a = racem 28 b = meso

Verfahren E.1.4. (137)

2.29. N,N'-Di-(2-methyl-butyl)-, N,N'-Di-(3-methyl-butyl)-1,2-

-30. diphenyläthylendiamin·2 HCl (11)

29 a - 30 a = racem 29 b - 30 b = meso

Verfahren E.1.4.

2.31. N,N'-Dihexyl-1,2-diphenyläthylendiamin·2 HCl (137)

31 a = racem 31 b = meso

Verfahren E.1.4.

2.32. N,N'-Di-(4-methyl-pentyl)-, N,N'-Di-(1,3-di-methyl-butyl)-

-33. 1,2-diphenyläthylendiamin·2 HCl (11)

32 a - 33 a = racem 32 b - 33 b = meso

Verfahren E.1.4.

- 2.34. N,N'-Di-(1,2,2-trimethyl-propyl)-, N,N'-Di-(1,2-dimethyl-
-35. butyl)-1,2-diphenyläthylendiamin·2HCl (11)
34 a, b - 35 a, b = racem/meso
Verfahren E.1.4.
- 2.36. N,N'-Diheptyl-, N,N'-Dioctyl-1,2-diphenyläthylendiamin·2HCl
-37. 36 a, b - 37 a, b = racem/meso (137)
Verfahren E.1.4.
- 2.38. N,N'-Didodecyl-1,2-diphenyläthylendiamin·2HCl
38 a, b = racem/meso
Verfahren E.1.4.; farblose Kristalle; Schmp.: 158 - 159°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 45 % d. Th.
 $C_{38}H_{64}N_2 \cdot 2HCl$ (621,8)
Ber.: C 73,39 H 10,69 N 4,50
Gef.: C 73,02 H 10,30 N 4,20
- 2.39. Inaktives N,N'-Di-(1-hydroxymethyl-propyl)-1,2-diphenyl-
äthylendiamin·2HCl (Stereoisomerengemisch)
Verfahren E.1.4.; farblose Kristalle; Schmp.: 208 - 209°C
(Methanol/Äther); Ausbeute 68 % d. Th.
 $C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (429,4)
Ber.: C 61,53 H 7,98 N 6,52 Cl 16,51
Gef.: C 61,57 H 7,74 N 6,38 Cl 16,50
- 2.40. Inaktives N,N'-Di-(1-hydroxymethyl-propyl)-1,2-diphenyl-
äthylendiamin·2HCl (Gemisch aus 2 Diastereomeren)
Verfahren E.1.4.; farblose Kristalle; Schmp.: 207 - 208°C
(Methanol/Äther); hRF: FM I 67 und 70; FM II 45 und 50;
Ausbeute 32 % d. Th.
 $C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (429,4)
Ber.: C 61,53 H 7,98 N 6,52 Cl 16,51
Gef.: C 61,20 H 8,05 N 6,35 Cl 16,60
NMR (CD₃OD): τ 1,8 - 2,4 (m, 10 arom. H); 4,43, 4,47
($-\underline{CH}(C_6H_5)-\underline{CH}(C_6H_5)-$); 9,26 (t, 6H, $-\underline{CH}_3$, J = 7 Hz), (m, 4H,
 $-\underline{CH}_2-$); 7,2 (m, 2H, $>N-CH<$); 6,0 - 6,5 (m, 4H, $-\underline{CH}_2-OH$).

- 2.41. (-)N,N'-Di-(1 (R)-hydroxymethyl-propyl)-1,2-diphenyläthylen-diamin

Verfahren E.1.4.; farblose Kristalle; Schmp.: 134 - 135°C (Äthanol/Petroläther); hRF: FM I 41, FM II 26; $[\alpha]_D^{20} = -12,5^\circ$ (c = 5 g/ 100 ml Äthanol)

Ausbeute: 24 % d. Th.

$C_{22}H_{32}N_2O_2$ (356,5)

Ber.: C 74,12 H 9,05 N 7,85

Gef.: C 73,72 H 8,95 N 7,95

NMR (Hydrochlorid, CD_3OD): τ 2,4 - 2,9 (m, 10 aromat. H); 4,50 (s, $-\underline{CH}(C_6H_5)-\underline{CH}(C_6H_5)-$); 9,10 (t, 6H, $-CH_3$, J = 7 Hz); 8,20 (m, 4H, $-CH_2-$); 7,10 (m, 2H, $>N-CH<$); 6,0 - 6,2 (m, 4H, $-\underline{CH_2}-OH$).

- 2.42. (-) N,N'-Di-(1(R)-hydroxymethyl-propyl)-1(R),2(S)-diphenyl-äthylendiamin·2HCl

Verfahren E.1.4.; farblose Kristalle; Schmp.: 194°C (Methanol/Dioxan); hRF: FM I 70, FM II 50; $[\alpha]_D^{20}$ (Base) = $-6,2^\circ$ (c = 5 g/ 100 ml Äthanol);

Ausbeute: 28 % d. Th.

$C_{22}H_{32}N_2O_2$ (429,4)

Ber.: C 61,53 H 7,98 N 6,52

Gef.: C 61,05 H 7,73 N 6,47

NMR (CD_3OD): τ 1,8 - 2,5 (m, 10 aromat. H); 4,46 (s, $-\underline{CH}(C_6H_5)-\underline{CH}(C_6H_5)-$); 9,26 (t, 6H, $-CH_3$, J = 7Hz); 8,40 (m, 4H, $-CH_2-$); 7,30 (m, 2H, $>N-CH<$); 6,2 - 6,4 (m, 4H, $-\underline{CH_2}-OH$).

- 2.43. 1-Phenyl-1-propylamino-2-methyl-propan: HCl (139)
Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 221°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 38,5 % d. Th.
 $C_{13}H_{21}N \cdot HCl$ (227,8)
Ber.: C 68,55 H 9,73 N 6,15
Gef.: C 68,45 H 9,70 N 6,25
NMR (CD_3OD): τ 2,5 (s, 5 arom. H); 5,93 (d, $C_6H_5-\underline{CH}$);
7,0 - 9,3 (2 C_3H_7)
- 2.44. 1-Phenyl-1-butylamino-butan·HCl (140)
Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 227°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 46,1 % d. Th.
 $C_{14}H_{23}N \cdot HCl$ (241,8)
Ber.: C 69,54 H 10,00 N 5,79
Gef.: C 69,35 H 9,80 N 5,70
NMR (Base): τ 2,6 - 2,9 (m, 5 arom. H); 6,33 - 6,53
(m, $C_6H_5-\underline{CH}$); 7,4 - 9,4 (C_3H_7 , C_4H_9)
- 2.45. 1-Phenyl-1-butylamino-2-methyl-propan·HCl (43)
Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 186°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 84,5 % d. Th.
 $C_{14}H_{23}N \cdot HCl$ (241,8)
Ber.: C 69,54 H 10,00 N 5,79
Gef.: C 69,40 H 9,90 N 5,80
NMR (Base): τ 2,77 (s, 5 arom. H); 6,66 (d, $C_6H_5-\underline{CH}$);
7,4 - 9,4 (C_3H_7 , C_4H_9)
- 2.46. 1-Phenyl-1-butylamino-pentan·HCl
Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 221°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 91,5 % d. Th.
 $C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)
Ber.: C 70,42 H 10,24 N 5,47
Gef.: C 70,46 H 9,84 N 5,47
NMR (CD_3OD): τ 2,57 (s, 5 arom. H); 5,67 - 5,93
(m, $C_6H_5-\underline{CH}$); 7,1 - 9,3 (2 C_4H_9)

2.47. 1-Phenyl-1-butylamino-3-methyl-butan·HCl

Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 252 - 253°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 28,2 % d. Th.

$C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)

Ber.: C 70,42 H 10,24 N 5,47

Gef.: C 70,60 H 10,10 N 5,50

NMR (Base): τ 2,7 - 3,0 (m, 5 arom. H); 6,2 - 6,5
(m, $C_6H_5-\underline{CH}<$); 7,4 - 9,4 ($2C_4H_9$)

2.48. 1-Phenyl-1-butylamino-2-methyl-butan·HCl

Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 185 - 186°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 46,3 % d. Th.

$C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)

Ber.: C 70,42 H 10,24 N 5,47 Cl 13,85

Gef.: C 70,48 H 10,35 N 5,55 Cl 13,50

NMR (Base): τ 2,7 - 3,1 (m, 5 arom. H); 6,60 u. 6,63
(2d, $C_6H_5-\underline{CH}<$); 7,3 - 9,4 ($2C_4H_9$)

2.49. 1-Phenyl-1-butylamino-2,2-dimethyl-propan·HCl

Verfahren E.1.7.; farblose Kristalle; Schmp.: 213 - 214°C
(Methanol/Äther); Ausbeute 25,2 % d. Th.

$C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)

Ber.: C 70,72 H 10,24 N 5,48

Gef.: C 69,60 H 10,20 N 5,50

NMR (Base): τ 2,7 - 3,0 (m, 5 arom. H); 6,73
(s, $C_6H_5-\underline{CH}<$); 7,4 - 9,4 ($2C_4H_9$)

2.50. 1-Phenyl-1-butylamino-heptan·HCl (140)

Verfahren E.1.7.; farblose Kristalle; Schmp.: 168 - 169°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 61,5 % d. Th.

$C_{17}H_{29}N \cdot HCl$ (283,8)

Ber.: C 71,92 H 10,65 N 4,93

Gef.: C 72,30 H 10,65 N 4,90

NMR (Base): τ 2,7 - 3,0 (m, 5 arom. H); 6,37 - 6,57
(m, $C_6H_5-\underline{CH}<$); 7,4 - 9,4 (C_6H_{13} , C_4H_9)

- 2.51. 1-Phenyl-1-isobutylamino-2-methyl-propan·HCl
 Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 173°C
 (Methanol/Äther); Ausbeute: 67,7 % d. Th.
 $C_{14}H_{23}N \cdot HCl$ (241,8)
 Ber.: C 69,54 H 10,00 N 5,79
 Gef.: C 69,48 H 9,82 N 5,58
 NMR (Base): τ 2,8 (s, 5 arom. H); 6,7 (d, $C_6H_5-\underline{CH} \leq$);
 7,6 - 9,4 (C_3H_7 , C_4H_9)
- 2.52. 1-Phenyl-1-isobutylamino-pentan·HCl
 Verfahren E.1.7.; farblose Kristalle; Schmp.: 220°C
 (Methanol/Äther); Ausbeute: 79,4 % d. Th.
 $C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)
 Ber.: C 70,42 H 10,24 N 5,47 Cl 13,85
 Gef.: C 70,65 H 10,45 N 5,50 Cl 13,80
 NMR (CD_3OD): τ 2,40 (s, 5 arom. H); 5,6 - 5,9
 (m, $C_6H_5-\underline{CH} \leq$); 6,9 - 9,3 ($2C_4H_9$)
- 2.53. 1-Phenyl-1-isobutylamino-2,2-dimethyl-propan·HCl
 Verfahren: E.1.6.; farblose Kristalle; Schmp.: 192°C
 (Methanol/Äther); Ausbeute: 80,0 % d. Th.
 $C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)
 Ber.: C 70,42 H 10,24 N 5,48
 Gef.: C 70,25 H 10,30 N 5,20
 NMR (Base): τ 2,83 (s, 5 arom. H); 6,73 (s, $C_6H_5-\underline{CH} \leq$);
 7,7 - 9,3 ($2C_4H_9$)
- 2.54. 1-Phenyl-1-sek-butylamino-2-methyl-propan·HCl
 Verfahren: E.1.6.; farblose Kristalle; Schmp.: 255,6°C
 (Methanol/Äther); Ausbeute: 90,9 % d. Th.
 $C_{14}H_{23}N \cdot HCl$ (241,8)
 Ber.: C 69,54 H 10,00 N 5,79
 Gef.: C 69,42 H 9,52 N 5,68
 NMR (Base, $CDCl_3$): τ 2,75 (5 arom. H); 6,60 u. 6,65
 (2d, $C_6H_5-\underline{CH} <$); 7,4 - 9,4 (C_4H_9 , C_3H_7)

2.55. 1-Phenyl-1-sek-butylamino-pentan·HCl

Verfahren: E.1.7.; farblose Kristalle; Schmp. 202°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 78,8 % d. Th.

$C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)

Ber.: C 70,42 H 10,24 N 5,47

Gef.: C 70,46 H 10,30 N 5,40

NMR (CD_3OD): τ 2,2 - 2,6 (m, 5 arom. H); 5,4 - 5,8
(m, $C_6H_5-\underline{CH}$); 6,9 - 9,3 ($2C_4H_9$)

2.56. 1-Phenyl-1-sek-butylamino-2,2-dimethyl-propan·HCl

Verfahren: E.1.6.; farblose Kristalle; Schmp.: 213°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 81,6 % d. Th.

$C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)

Ber.: C 70,42 H 10,24 N 5,48

Gef.: C 69,20 H 10,40 N 5,50

NMR (CD_3OD): τ 2,4 - 2,6 (m, 5 arom. H); 5,68
(s, $C_6H_5-\underline{CH}$); 6,8 - 9,3 ($2C_4H_9$)

2.57. 1-Phenyl-1-tert-butylamino-2-methyl-propan·HCl

Verfahren: E.1.6.; farblose Kristalle; Schmp.: 231,5°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 67,6 % d. Th.

$C_{14}H_{23}N \cdot HCl$ (241,8)

Ber.: C 69,54 H 10,00 N 5,79

Gef.: C 69,23 H 10,00 N 5,85

NMR (CD_3OD): τ 2,3 - 2,6 (m, 5 arom. H); 5,56
(d, $C_6H_5-\underline{CH}$); m, -CH; 8,67 (s, $-C(CH_3)_3$); 9,05
(d, $CH(\underline{CH_3})_2$)

2.58. 1-Phenyl-tert-butylamino-pentan·HCl

Verfahren: E.1.6.; farblose Kristalle; Schmp.: 161°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 97,1 % d. Th.

$C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)

Ber.: C 70,42 H 10,24 N 5,47

Gef.: C 70,79 H 10,05 N 5,43

NMR (CD_3OD): τ 2,2 - 2,6 (m, 5 arom. H); 5,5 - 5,9
(m, $C_6H_5-\underline{CH}$); 7,4 - 9,3 ($2C_4H_9$)

- 2.59. 1-Phenyl-1-tert-butylamino-2,2-dimethyl-propan·HCl
Verfahren E.1.6.; farblose Kristalle; Schmp.: 240°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 91,2 % d. Th.
 $C_{15}H_{25}N \cdot HCl$ (255,8)
Ber.: C 70,42 H 10,24 N 5,48
Gef.: C 69,30 H 10,35 N 5,20
NMR (CD_3OD); τ 2,3 - 2,7 (m, 5 arom. H); 5,60
(s, $C_6H_5-\underline{CH}$); 8,63 u. 8,90 (2s, 2 $-C(CH_3)_3$)
- 2.60. N-Butyl-2-fluor-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.61. N-Butyl-3-fluor-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.62. N-Butyl-4-fluor-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.63. N-Butyl-2-chlor-benzylamin·HCl (141)
Verfahren E.1.4.
- 2.64. N-Butyl-3-chlor-benzylamin·HCl (141)
Verfahren E.1.4.
- 2.65. N-Butyl-2,6-dichlor-benzylamin·HCl (142)
Verfahren E.1.4.
- 2.66. N-Butyl-2,4-dichlor-benzylamin·HCl (142)
Verfahren E.1.4.
- 2.67. N-Butyl-3,4-dichlor-benzylamin·HCl (142)
Verfahren E.1.4.
- 2.68. N-Butyl-2-brom-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.

- 2.69. N-Butyl-3-brom-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.70. N-Butyl-4-brom-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.71. N-Butyl-3-jod-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.72. N-Butyl-2-methyl-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.73. N-Butyl-3-methyl-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.74. N-Butyl-4-methyl-benzylamin·HCl (11)
Verfahren E.1.4.
- 2.75. N-Butyl-2-hydroxy-benzylamin·HCl
Verfahren E.1.2.; farblose Kristalle; Schmp.: 86 - 87°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 75 % d. Th.
 $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ (215,7)
Ber.: C 61,24 H 8,41 N 6,49
Gef.: C 60,90 H 8,45 N 6,50
NMR (CD_3OD); τ 2,5 - 3,2 (m, 4 arom. H); 5,76
(s, $C_6H_5CH_2$); 6,93 (t, $N-CH_2-$); 7,9 - 8,8 (CH_2-CH_2);
9,01 (t, $-CH_3$)

2.76. N-Butyl-3-hydroxy-benzylamin

Verfahren E.1.2.; farblose Kristalle; Schmp.: 105 - 106°C
(Methanol); Ausbeute: 80 % d. Th.

$C_{11}H_{17}NO$ (179,3)

Ber.: C 73,70 H 9,55 N 7,81

Gef.: C 74,02 H 9,50 N 7,80

NMR ($CDCl_3$, Base): τ 2,8 - 3,5 (m, 4 arom. H); 4,0
(s, 2H, NHOH); 6,32 (s, $C_6H_5-\underline{CH_2}$); 7,33 (t, N- CH_2); 8,2 - 9,4
(C_3H_7)

2.77. N-Butyl-4-hydroxy-benzylamin·HCl

Verfahren E.1.2.; farblose Kristalle; Schmp.: 79 - 80°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 40 % d. Th.

$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ (215,7)

Ber.: C 61,24 H 8,41 N 6,49

Gef.: C 60,90 H 8,30 N 6,80

NMR (CD_3OD): τ 2,8 (m, 4 arom. H); 5,86 (s, $C_6H_5-\underline{CH_2}$);
6,95 (t, N- CH_2); 8,0 - 8,8 (CH_2-CH_2); 9,03 (t, $-CH_3$)

2.78. N-Butyl-3-methoxy-benzylamin·HCl (143)

Verfahren E.1.4.

2.79. N-Butyl-2-methoxy-5-chlor-benzylamin·HCl (143)

Verfahren E.1.4.

2.80. N-Butyl-4-äthoxy-benzylamin·HCl (142)

Verfahren E.1.4.

2.81. N-Butyl-4-propoxy-benzylamin·HCl (142)

Verfahren E.1.4.

2.82. N-Butyl-4-butoxy-benzylamin·HCl (142)

Verfahren E.1.4.

2.83. N-Butyl-2-amino-benzylamin·2HCl

Verfahren E.1.2.; farblose Kristalle; Schmp.: 122 - 123°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 70 % d. Th.

$C_{11}H_{18}N_2 \cdot 2HCl$ (251,2)

Ber.: C 52,60 H 8,02 N 11,15

Gef.: C 52,90 H 7,75 N 10,80

NMR (CD_3OD): τ 2,0 - 2,5 (m, 4 arom. H); 5,60
(s, $C_6H_5-\underline{CH_2}$); 6,8 (t, N- CH_2); 8,0 - 9,2 (C_3H_7)

2.84. N-Butyl-3-amino-benzylamin·2HCl

Verfahren E.1.2.; farblose Kristalle; Schmp.: 237 - 238°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 78 % d. Th.

$C_{11}H_{18}N_2 \cdot 2HCl$ (251,2)

Ber.: C 52,60 H 8,02 N 11,15

Gef.: C 52,30 H 7,80 N 10,95

NMR (CD_3OD): τ 2,2 - 2,5 (m, 4 arom. H); 5,66
(s, $C_6H_5-\underline{CH_2}$); 6,87 (t, N- CH_2); 8,0 - 9,2 (C_3H_7)

2.85. N-Butyl-4-amino-benzylamin·2HCl

Verfahren E.1.2.; farblose Kristalle; Schmp.: 232 - 233°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 65 % d. Th.

$C_{11}H_{18}N_2 \cdot 2HCl$ (251,2)

Ber.: C 52,60 H 8,02 N 11,15

Gef.: C 52,20 H 8,00 N 11,10

NMR (CD_3OD): τ 2,3 (m, 4 arom. H); 5,70 (s, $C_6H_5-\underline{CH_2}$)
6,9 (t, N- CH_2); 8,0 - 9,3 (C_3H_7)

2.86. N-Butyl-4-dimethylamino-benzylamin·2HCl (142)

Verfahren E.1.4.

2.87. N-Butyl-4-diäthylamino-benzylamin·2HCl (142)

Verfahren E.1.4.

2.88. N-Butyl-2-nitro-benzylamin·HCl

Verfahren E.1.3.; farblose Kristalle; Schmp.: 176 - 177°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 80 % d. Th.

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ (244,7)

Ber.: C 53,98 H 7,00 N 11,44

Gef.: C 54,00 H 6,80 N 11,30

2.89. N-Butyl-3-nitro-benzylamin·HCl

Verfahren E.1.3.; farblose Kristalle; Schmp.: 200°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 85 % d. Th.

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ (244,7)

Ber.: C 53,98 H 7,00 N 11,44

Gef.: C 54,10 H 6,85 N 11,35

NMR (D_2O): τ 1,5 - 2,5 (m, 4 arom. H); 5,56

(s, $C_6H_5-\underline{CH_2}$); 6,80 (t, N- CH_2 -); 8,0 - 9,1 (C_3H_7)

2.90. N-Butyl-4-nitro-benzylamin·HCl

Verfahren E.1.3.; farblose Kristalle; Schmp.: 207 - 208°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 80 % d. Th.

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ (244,7)

Ber.: C 53,98 H 7,00 N 11,44

Gef.: C 53,90 H 6,70 N 11,45

NMR (D_2O): τ 1,85 (m, 4 arom. H); 5,56 (s, $C_6H_5-\underline{CH_2}$);

6,80 (t, N- CH_2 -); 8,0 - 9,2 (C_3H_7)

2.91. N-Butyl-4-carboxy-benzylamin·HCl

Verfahren E.1.3.; farblose Kristalle; Schmp.: 251 - 252°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 67 % d. Th.

$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (247,7)

Ber.: C 59,13 H 7,44 N 5,74

Gef.: C 58,60 H 7,10 N 5,50

NMR (CD_3OD): τ 2,07 (m, 4 arom. H); 5,66

(s, $C_6H_5-\underline{CH_2}$); 6,86 (t, N- CH_2 -); 8,0 - 9,3 (C_3H_7)

- 2.92. N-Butyl-N-methyl-benzylamin·HCl (144)
Verfahren E.1.9.; farblose Kristalle; Schmp.: 94°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 60 % d. Th.
 $C_{12}H_{19}N \cdot HCl$ (213,8)
Ber.: C 67,43 H 9,43 N 6,55
Gef.: C 66,85 H 8,97 N 6,63
NMR (CD_3OD): τ 2,3 - 2,6 (m, 5 arom. H); 5,60
(s, $C_6H_5-\underline{CH}_2-$); 7,9 - 9,3 (C_3H_7) 6,9 (t, N- CH_2);
7,16 (s, N- CH_3)
- 2.93. N,N'-Didodecyl-N,N'-dimethyl-1,2-diphenyläthylendiamin·2HCl
Diastereomerengemisch
Verfahren E.1.9.; farblose Kristalle; Schmp.: 141°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 45 % d. Th.
 $C_{40}H_{68}N_2 \cdot 2HCl$ (649,9)
Ber.: C 73,92 H 10,85 N 4,31
Gef.: C 74,00 H 10,80 N 4,30
NMR (Base, $CDCl_3$): τ 1,4 - 1,7 u. 2,2 - 2,5
(m, 10 arom. H); 3,60 (s, $-\underline{CH}(C_6H_5)-\underline{CH}(C_6H_5)-$);
7,36 (s, 6H, N- CH_3) 8,0 - 9,3 ($2 \cdot C_{12}H_{23}$)
- 2.94. N-Butyl-3-aminomethyl-pyridin·2HCl
Verfahren E.1.4.; rosa Kristalle; Schmp.: 211°C
(Methanol/Chloroform); Ausbeute: 15 % d. Th.
 $C_{10}H_{16}N_2 \cdot 2HCl$ (200,7)
Ber.: C 50,64 H 7,65 N 11,81
Gef.: C 50,59 H 7,12 N 12,08
- 2.95. 1-Phenyl-1-methylamino-heptan·HCl
Verfahren E.1.7.; farblose Kristalle; Schmp.: 121°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 62,5 % d. Th.
 $C_{14}H_{23}N \cdot HCl$ (241,8)
Ber.: C 69,54 H 10,00 N 5,79
Gef.: C 69,50 H 9,95 N 5,80
NMR (Base): τ 2,8 (m, 5 arom. H); 6,5 (t, $C_6H_5-\underline{CH}$);
7,8 (s, N- $\underline{CH}_3$); 8,2 - 9,4 (C_6H_{13});

- 2.96. 1-Phenyl-1-methylamino-2-methyl-propan·HCl (42)
Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 165°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 58 % d. Th.
- 2.97. 1-Phenyl-1-methylamino-butan·HCl (42)
Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 154 - 155°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 59 % d. Th.
- 2.98. 1-Phenyl-1-butylamino-hexan·HCl
Verfahren E.1.7.; farblose Kristalle; Schmp.: 190 - 191°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 60,5 % d. Th.
 $C_{16}H_{27}N \cdot HCl$ (269,8)
Ber.: C 71,23 H 10,46 N 5,19
Gef.: C 71,20 H 10,35 N 5,20
- 2.99. 1-Phenyl-1-methylamino-äthan·HCl (162)
Verfahren E.1.5.; farblose Kristalle; Schmp.: 175 - 176°C
(Methanol/Äther); Ausbeute: 72 % d. Th.

3. Craig-Verteilung

Zur Auftrennung der Amingemische werden 200 mg des Abdampfrückstandes (Hydrochloride, siehe E.1.5.) in einer 24stufigen Apparatur nach Hecker (146) bzw. einer 130stufigen automatischen Apparatur nach Metzsch (147) verteilt. Das Volumenverhältnis Oberphase/Unterphase beträgt 1:1. Als Lösungsmittelsysteme werden verwendet:

LS I Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure im Mischungsverhältnis 40/12/28

LS II Chloroform/Methanol/Pufferlösung im Mischungsverhältnis 20/6/14

Pufferlösung: Phosphat/Citrat Puffer nach Mc Ilvain

pH : 5,5

Die quantitative Bestimmung der einzelnen Elemente wird aminometrisch durch Titrationen mit 0,01 n p-Toluolsulfonsäure in Chloroform (Dimethylaminoazobenzol als Indikator) nach einer von Dietzel und Paul (148) angegebenen Methode durchgeführt.

Abb. 19:

Auftrennung eines Reaktionsgemisches aus 100 mMol tert. C_4H_9MgCl und 50 mMol N-Butyl-benzylidenamin in Gegenwart von 2,5 mMol $MnCl_2$ durch Craig-Verteilung (LS I)

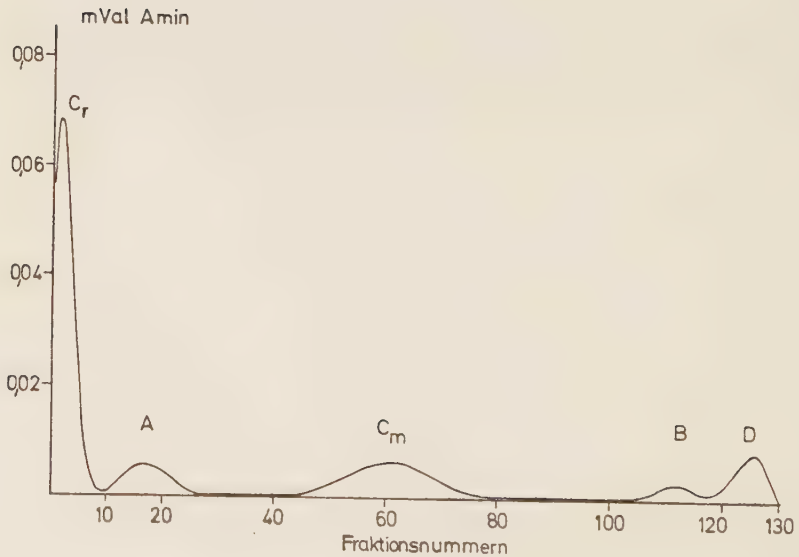
C_r = racem N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyläthylendiamin

A = 1-Phenyl-1-butylamino-2,2-dimethylpropan

C_m = meso N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyläthylendiamin

B = N-Butyl-benzylamin

D = N-Butyl-benzylidenamin



4. Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse durch NMR-Spektren

Für die quantitative Bestimmung der Ausbeuteverhältnisse von racem- zu meso-N,N'-Dimethyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin sind mit den Reinsubstanzen in den Mischungsverhältnissen racem/meso 20/80, 40/60, 60/40 und 80/20 Vergleichsspektren aufgenommen worden (LM D₂O). Aus den Integralverhältnissen der N-CH₃ Protonen (Racemform N-CH₃:τ 7,34 (s); Mesoform N-CH₃:τ 7,63 (s)) ist eine Eichkurve angelegt worden. Mit dem Diastereomerenmisch (Dihydrochloride) nach Tab. 7 Anm. 7) ist nach Abdestillieren des Monomer- sowie des Additionsproduktes unter gleichen Bedingungen ein Spektrum in D₂O aufgenommen und anhand der Eichkurve das Ausbeuteverhältnis bestimmt worden.

Zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses von N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin werden nicht umgesetzte Schiff'sche Base, Monomer- und Additionsprodukt abdestilliert.

Zur Berechnung des racem/meso-Ausbeuteverhältnisses werden die Integralverhältnisse der α -C-H-Protonen (Racemform C₆H₅-CH: τ 6,3 (s); Mesoform C₆H₅-CH: τ 6,2 (s)) der in CDCl₃ vermesenen Basen herangezogen.

5. Chromatographische Methoden

Verwendete Fließmittelsysteme (FM):

FM I Toluol/Xylol/Dioxan/Isopropanol 1: 1: 3: 3

FM II Methanol/Chloroform/Cyclohexan 1: 6: 3

FM III Benzol/Methanol 9: 1

FM IV Cyclohexan/Ligroin/Chloroform/Eisessig 10: 4: 3: 6

FM V Cyclohexan/Chloroform/Methanol/NH₃ gesättigt.

Chloroform 40: 30: 25: 3

Verwendetes Trägermaterial:

DC Fertigplatten Kieselgel F 254 der Fa. Merck, Darmstadt

Detektionsmittel: UV₂₅₄, Ninhydrinlösung, Jod-Jodkali-Lösung.

6. Methodik der mikrobiologischen Testungen

6.1 Prüfung auf tuberkulostatische Wirkung

Röhrchenverdünnungstest in Löwenstein-Jensen-Medium mit Glycerin, geometrische Verdünnungsreihe ab 250 μ g/ml; Teststämme *M.tuberculosis* H37 Rv und *M.smegmatis* ATCC 607; Inokulum 0,1 μ l einer Bakteriensuspension aus frischen Kulturen, Dichte E = 0,25, Schichtdicke 1 cm, Filter 436 nm, Inkubationsdauer bei 37°C 21 Tage (*M.tuberculosis* H37 Rv) und 8 Tage (*M.smegmatis*).

6.2 Prüfung an Pilzen, grampositiven und gramnegativen Bakterien

Als Verfahren wurde der Plattenmischtest benutzt (149). Die einzelnen Stämme sind der Tabelle 4, Seite 21 zu entnehmen.

6.2.1 Nährmedium:

20,0	Glucose
10,0	Pepton e carne (Merck)
1,0	Hefeextrakt
5,0	Natriumchlorid
20,0	Agar
1000,0	destilliertes Wasser

Das Nährmedium wurde auf pH 7 eingestellt. Es wurde für die Testung auf Fungistase und Bakteriostase verwendet.

6.2.2 Testung auf Fungistase

Die Verbindungen wurden in einer Verdünnungsreihe mit dem Faktor 1/2 von 1000 bis 2 μ g/ml eingesetzt. Wasserunlösliche Substanzen wurden in 2 ml Äthanol gelöst. Die Verdünnungsreihen wurden mit sterilisiertem verflüssigtem Nährboden (ca. 40°C) hergestellt.

Nach Überprüfen der Sterilität (24stünd. Lagerung bei 37°C) erfolgte die Beimpfung mit 0,02 ml Pilzsuspension. Die Pilzsuspensionen wurden durch Aufschwemmung einer 7 Tage alten, bei 30°C angezüchteten, Sabouraud-Schrägagarkultur mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung bereitet. Die Bebrütung wurde bei 30°C vorgenommen. Beurteilt wurde im Vergleich mit Kontrollplatten ohne Substanzzusatz in regelmäßigen Abständen, erstmals nach 2 Tagen, dann täglich bis zum 10. Tag.

6.2.3 Testung auf Bakteriostase

Zur Züchtung der Bakterien wurden Keime von Schrägagarkulturen in eine Pepton-Nährbouillon übertragen und 20 Stunden bei 37°C bebrütet. Beimpft wurde mit 0,01 ml der mit physiologischer Kochsalzlösung 1:100 verdünnten Bakteriensuspension. Nach 24 und 48 Std. Bebrütung bei 37°C wurde das Wachstum festgestellt und mit Kontrollplatten ohne Substanzzusatz verglichen.

Die in Tabelle 4 angegebenen Werte stellen die Grenzkonzentrationen für absolute Wachstumshemmung dar.

7. Methodik der pharmakologischen Prüfungen

7.1 Beeinflussung der Spontanmotilität

Die Spontanmotilität wird mit einem "Electronic Activity Monitor" der Stoelting Company, Chicago, gemessen. Die Fläche der beiden Sensoren beträgt 48 x 25 cm. Durch Bewegungen der Versuchstiere werden Änderungen in dem über den Sensoren aufgebauten Magnetfeld bewirkt. Die ausgelösten Impulse werden verstärkt und registriert. Es wurde der empfindlichste Meßbereich des Gerätes eingestellt. Circadiane Periodik, Licht, Umgebungstemperatur u.a. sind von großem Einfluß auf die Motilität der Tiere und bei der Anordnung des Versuches zu berücksichtigen.

a) Ausgangs-Quotient (γ)

Randomisierte männliche Mäuse NMRI im Gewicht von 22 bis 27 g werden in Gruppen zu je 3 Tieren zur Adaption in die beiden Versuchskäfige gebracht. Ihre Spontanmotilität wird für die Dauer von einer Stunde aufgezeichnet. Aus der Anzahl der registrierten Impulse der beiden Tiergruppen wird der Quotient gebildet.

b) Versuchs-Quotient (x)

Der Versuchsgruppe wird die zu prüfende Substanz, gelöst in physiol. Kochsalzlösung, i.p. injiziert. Die Tiere der Kontrollgruppe erhalten lediglich das gleiche Volumen Lösungsmittel. Die Spontanmotilität wird erneut 60 min aufgezeichnet. Aus der Motilität der Versuchsgruppe zur Motilität der Kontrollgruppe wird der Quotient gebildet.

7.2 Beeinflussung der Barbituratnarkose

Randomisierten männlichen Mäusen NMRI im Gewicht von 21 bis 25 g werden in Gruppen von je 6 bis 10 Tieren die zu untersuchenden Substanzen in den in den Tabellen 20 a und b angegebenen Dosen i.p.

appliziert. Nach 5 Minuten werden 100 mg/kg Hexobarbital-Natrium (Evipan-Na) i.p. verabreicht. An Stelle der Untersuchungssubstanz wird der Gruppe von Kontrolltieren die entsprechende Menge physiologische Kochsalzlösung injiziert, die als Lösungsmittel der Verbindungen dient.

Gemessen wird die Schlafzeit der Tiere, die mit dem Verlust der Stellreflexe beginnt und als beendet betrachtet wird, wenn sich die Tiere innerhalb einer Minute dreimal aus der Rückenlage aufrichten.

Circadiane Periodik und äußere Einflüsse, insbesondere die Umgebungstemperatur, beeinträchtigen die Schlafzeiten der mit Barbituraten narkotisierten Mäuse erheblich (150, 151, 152).

Diesen Faktoren ist bei der Versuchsanordnung durch parallele Kontrollen sowie klimatisiertem Raum (22°C) Rechnung getragen worden.

Die Ergebnisse sind durch den t-Test hinsichtlich ihrer Signifikanz geprüft worden. Die Schlafzeiten folgen einer lognormalen Verteilung (153). Die statistische Berechnung ist mit den Logarithmen der Einzelwerte vorgenommen worden.

7.3 Untersuchungen zur Antagonisierung der Reserpinsedation

Die Versuche sind nach der bei Zetler und Moog (154) sowie Zetler, Mahler und Daniel (88) angegebenen Methode durchgeführt worden.

Männlichen Mäusen NMRI im Gewicht von 22 bis 26 g werden in Gruppen von je 10 bis 15 Tieren $1,56 \times 10^{-4}$ Mol/kg der zu untersuchenden Substanz i.p. verabreicht. Nach 20 min werden den Versuchstieren 40 mg/kg Tetrabenazin (gelöst in 5 %iger wässriger Ascorbinsäurelösung) i.p. appliziert. 30 min nach der Tetrabenazingabe

werden die Mäuse 10mal innerhalb einer Stunde 60 Sekunden lang an die Mitte eines senkrecht aufgestellten Stabes gesetzt (Länge des Stabes: 90 cm; Durchmesser: 1,5 cm; umwickelt mit 0,2 cm starker Schnur).

Während unbehandelte Mäuse an dem Stab rasch nach oben oder unten zu laufen beginnen, verharren Tiere, die unter dem Einfluß von Tetrabenazin stehen, im Zustand der Katatonie. Zeigt ein Tier während der Beobachtungszeit von 60 sek. keine Laufbewegungen, so wird es als "Reserpin positiv" gewertet. Geringe Haltungsänderungen werden dabei nicht berücksichtigt. Ein Tier gilt als gegen das Kataleptikum geschützt, wenn es weniger als 20 % "positive Resultate" aufweist. Als Vergleichssubstanz ist das Anti-kataleptikum Pertofran[®] (Desipramin) herangezogen worden.

7.4 Untersuchungen am isolierten Samenleiter der Ratte

Die Versuche sind nach der von Van Rossum und Van den Brink beschriebenen Methode durchgeführt worden (155, 156).

Männliche Sprague-Dawley Ratten eigener Zucht im Gewicht von 250 - 300 g werden mit Nackenschlag getötet und beide Vasa deferentia entnommen. Nach Entfernen der mesenteralen Hüllen wird ein 3 - 4 cm langes Organstück an beiden Enden abgebunden und in ein mit Tyrodelösung gefülltes Bad von 36°C, das mit Carbogen (95 % O₂ und 5 % CO₂) durchströmt wird, eingehängt. Das Organteil wird mit 1,5 g belastet und etwa 30 Minuten unter mehrmaliger Erneuerung der Badflüssigkeit adaptiert. Die Tyrodelösung hat folgende Zusammensetzung: NaCl 8,0 g, KCl 0,2 g, CaCl 0,2 g, MgCl 0,1 g, NaH₂PO₄ x 2 H₂O 0,0655 g, NaHCO₃ 1,0 g und 2,0 g Glucose ad 1000,0 ml. Aqua dest..

Die Muskelkontraktionen werden durch Noradrenalin (Arterenol) ausgelöst, isometrisch über einen Dehnungsmeßstreifen gemessen und mit Hilfe eines Verstärkers und Kompensationsschreibers registriert.

Zur Erstellung einer kumulativen Dosis-Wirkungskurve werden die NoradrenalinKonzentrationen im Organbad in geometrischer Reihe von $7,68 \times 10^{-8}$ bis $7868,04 \times 10^{-8}$ Mol/l erhöht bis die maximale Kontraktionshöhe erreicht ist. Nach Aufzeichnung der Dosis-Wirkungsbeziehung wird die Badflüssigkeit mehrmals erneuert und die Entspannung des Samenleiters bis zur Ausgangskontraktionshöhe abgewartet (30 min). Die zu untersuchende Substanz wird zugesetzt und nach 2 min Inkubationszeit erneut mit Noradrenalin in der oben angeführten Weise die Kontraktionskurve ermittelt. Zur Berechnung werden die Kontraktionshöhen gemessen und in Relation zum Kontraktionsmaximum gesetzt.

Die in den Abbildungen angegebenen Punkte entsprechen dem Mittelwert bei einem Stichprobenumfang von $N = 6$ und mindestens 2 Organpräparaten.

7.5 Bestimmung der Monaminoxidasehemmung

7.5.1 In vitro

10 g frische Rattenleber werden zerkleinert und unter Kühlung (0°C) im Potter (Braun-Melsungen; Teflon in Glas) bei 1000 U/min mit Zusatz einer Lösung von 8,0 g Triton-X-100 in 100,0 ml 0,067 M Phosphatpuffer nach Sörensen, pH 7,2, durch 5 Auf- und Abwärtsbewegungen homogenisiert. Die Suspension wird bei 800 U/min 10 Minuten zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird dekantiert und erneut 30 Minuten bei 12000 g zentrifugiert. Das von der Lipoidschicht befreite Enzym-Solubilisat wird während der Versuche im Eisbad aufbewahrt. Ein Aktivitätsverlust tiefgefrorener Enzymproben (-25°C) ist bis zu 4 Wochen nach der Gewinnung nicht beobachtet worden.

Zur Standardisierung des Solubilisats wird nach Lowry (117) eine Proteinbestimmung durchgeführt.

Die Messung der Aktivität der Monaminoxidase wird modifiziert nach einer von V. Zeller (157) beschriebenen Methode durchgeführt. Als Substrat der MAO wird m-Jod-benzylamin x HCl verwendet. Gemessen wird die Zunahme der optischen Dichte bei 253 nm in Abhängigkeit von der Zeit. Das Umsetzungsprodukt m-Jod-benzaldehyd erweist sich unter den gegebenen Bedingungen als stabil.

Die bei 37°C temperierten Küvetten werden mit 100 μ l Enzym-lösung und den in den Tabellen angegebenen Konzentrationen m-Jod-benzylamin x HCl sowie den zu untersuchenden Substanzen, gelöst in 2,9 ml 0,067 M Phosphatpuffer von pH 7,2 beschickt. Die Phosphatpufferlösungen werden zuvor bei 37°C mit Sauerstoff gesättigt.

Aufgezeichnet wird die Reaktionsgeschwindigkeit 10 sek. nach der Enzymzugabe, die mindestens 2-3 min nach dem Start der Reaktion linear verläuft.

7.5.2. In vivo

Die gleiche Versuchsanordnung wie bei der Messung der Spontanmotilität ist angewandt worden. Zwei Gruppen von je 3 männlichen Mäusen (NMRI) im Gewicht von 23 bis 25 g werden 1 Stunde in den beiden Versuchskäfigen adaptiert. Der Versuchsgruppe wird hierauf die zu untersuchende Substanz i.p. verabreicht, die Kontrollgruppe erhält lediglich das gleiche Volumen physiol. NaCl-Lösung. Die Spontanmotilität wird eine Stunde aufgezeichnet (= Ausgangsquotient).

Beiden Tiergruppen werden sodann 12 mg/kg Phenyläthylamin i.p. appliziert und erneut die Motilität aufgezeichnet (= Versuchsquotient).

Als Vergleichssubstanz ist der MAO-Hemmer Nialamid benützt worden.

7.6. Untersuchungen am isolierten Jejunum der Ratte

Männliche Sprague-Dawley Ratten im Gewicht von 250 bis 300 g werden durch Nackenschlag getötet und das Jejunum entnommen. Nach Entfernen des Mesenteriums werden 3 bis 5 cm lange Stücke, die kotleeren Darmabschnitten entnommen werden, an beiden Enden abgebunden und in ein Tyrodebad von 34°C eingehängt. Die mit Carbogen durchströmte Tyrodelösung hat folgende Zusammensetzung: NaCl 7,0 g, KCl 0,36 g, CaCl₂ 0,275 g, MgCl₂ x 6 H₂O 0,25 g, NaHCO₃ 1,325 g, NaH₂PO₄ x 2 H₂O 0,1875 g und 2,0 g Glucose ad 1000,0 ml. Aqua dest..

Die Versuche sind entsprechend den Untersuchungen am Vas deferens durchgeführt worden. Als Kontraktionsmittel sind in geometrischer Reihe von 1×10^{-8} bis 131072×10^{-8} Mol/l steigende Konzentrationen Acetylcholin-Hydrobromid zugesetzt worden.

7.7. Aufhebung der Oxotremorinwirkung

Die Untersuchungen wurden nach der von Jenden (158) beschriebenen Methode durchgeführt.

In steigenden Dosen wird männlichen Mäusen (NMRI) im Gewicht von 23 - 25 g Oxotremorin in die Schwanzvene appliziert, um die Dosis zu ermitteln, die einen mindestens 10minütigen Dauertremor hervorruft. Sie liegt bei 184 µg/kg Maus.

Die zu untersuchenden Verbindungen werden 30 min vor der Oxotremoringabe i.p. verabreicht. Zur Differenzierung der antagonistischen Wirkung wird ein Punktsystem herangezogen: 2 Punkte für Dauertremor; 1 Punkt für unterbrochenen Tremor; 1/2 Punkt für schwachen Tremor. Die Zuordnung wird von einem neutralen Beobachter vorgenommen. Die Beobachtungszeit beginnt eine Minute nach der Oxotremorininjektion. Als Vergleich dient das Antiparkinson-Mittel Akineton.

7.8. Bestimmung der Toxizität

Die akute Toxizität ist an männlichen Mäusen NMRI im Gewicht von 23 - 25 g ermittelt worden. Gruppen von je 7 Tieren werden in arithmetisch ansteigenden Dosen die zu untersuchenden Verbindungen einmalig i.p. appliziert und 7 Tage beobachtet. Als Lösungsmittel für die Substanzen dient physiologische Kochsalzlösung; das Injektionsvolumen beträgt 0,1 ml/10 g Maus.

Die prozentuale Sterbehäufigkeit pro Dosis wird in Probits transformiert. Die Dosis letalis 50 ist durch Probitanalyse errechnet worden (159).

Zusammenfassung

=====

N-Alkyl-benzylamine besitzen eine spezifische tuberkulostatische Wirkung, deren Ausmaß von der Kettenlänge des N-Alkylrestes sowie von der Art und Stellung der Ringsubstituenten bestimmt wird. Die Wirkung der besten ringunsubstituierten Verbindung, N-Butyl-benzylamin (Typ I, N-Alkyl-benzylamine) wird durch 3-F-, 3-Cl-, 3-J-, 3-NO₂- und 4-N(CH₃)₂-Substituenten verbessert (Typ IV, ringsubstituierte N-Alkyl-benzylamine). Der Ersatz von H in der CH₂-Gruppe des Benzylrestes durch Alkyl (Typ III, 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane) oder die Verknüpfung von 2 N-Alkyl-benzylamin-Molekülen in der gleichen Position (Typ II, N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamine) führt zum Wirkungsverlust. Die wirksamste Verbindung ist N-Butyl-3-F-benzylamin. Ein Vergleich mit therapeutisch gebräuchlichen Tuberkulostika wird gegeben.

Bei den Verbindungen vom Typ III werden Substanzen mit analeptischen (51, 96, 97), thymoleptischen (47, 55) und neuroleptischen Eigenschaften (50, 95, 98) aufgefunden.

Die Synthese der Typ I- und IV-Verbindungen erfolgt durch Reduktion der entsprechenden Schiff'schen Basen mit LiAlH₄ oder NaBH₄, die der Typ II-Verbindungen durch Reduktion Schiff'scher Basen mit aktiviertem Al. Die Typ III-Verbindungen werden durch Umsetzung von Schiff'schen Basen mit Grignardreagenzien hergestellt. Bei Typ III-Verbindungen mit verzweigten N- und α-Alkylresten hat sich die Umsetzung der Schiff'schen Basen mit RMgCl in Toluol (98°C) oder mit RLi (20°C) bewährt.

Die Synthese der Typ III-Verbindungen ist besonders bei Verwendung α-verzweigter Organomagnesiumhalogenide von Nebenreaktionen begleitet, die zu N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiaminen (ÄDA) und N-Alkyl-benzylaminen führen. Die Bildung der ÄDA bleibt aus, wenn das Grignardreagenz von überschüssigem metallischen Magnesium befreit wird. Neben metallischem Magnesium ist die Magnesiumhalo-

genid-Komponente von RMgX für die ÄDA-Entstehung essentiell. Sie verläuft stereospezifisch zum Racemat, wenn als Halogenkomponente Chlorid verwendet wird ($C_{\text{racem}} : C_{\text{meso}} = 6,2 : 1$). Durch Erhöhung des Anteils an metallischem Magnesium im Grignardreagenz lassen sich ÄDA-Ausbeuten bis zu 71,8 % d. Th. erzielen.

N,N' -Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamine entstehen auch bei Verwendung katalytischer Mengen MnCl_2 an Stelle von metallischem Mg. Die Ausbeute an ÄDA wird dabei wesentlich von der Konzentration des MnCl_2 und dem Verzweigungsgrad der Alkylkomponente im Grignardreagenz bestimmt. Organomagnesiumchloride führen selektiv zum Racemat (z.B. sek.- $\text{C}_4\text{H}_9\text{MgCl}$ (100 mMol) + $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NC}_4\text{H}_9$ (50 mMol) $\xrightarrow{\text{MnCl}_2 (2,5 \text{ mMol})}$ 93,2 %; $C_{\text{r}} : C_{\text{m}} = 11,9 : 1$). Das Syntheseverfahren ist im Hinblick auf die in vielen Fällen ausgeprägtere Wirkung racemischer N,N' -Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamine am Mammacarcinom der Ratte von Bedeutung.

Bei Verwendung von Organomagnesiumbromiden und -jodiden fallen Meso- und Racemform im Verhältnis 1 : 1 an.

Der Mechanismus der ÄDA-Bildung ist bei der Umsetzung von N-Alkylbenzylidenaminen mit RMgHal/Mg und RMgHal/MnHal_2 der gleiche. Die reduzierende Spezies ist MgHal . Die Bildung von Magnesiummonohalogenid erfolgt im ersten Fall aus MgHal_2 des Schlenck-Gleichgewichts und Mg, im zweiten Fall durch Zerfall des Grignardreagenzes in Alkylradial und MgHal unter katalytischer Mitwirkung von Mn-II-Ionen. Die selektive Darstellung von racemischem N,N' -Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin kann bei beiden Methoden mit der Bildung eines dimeren Aldimylradikals erklärt werden.

Literaturverzeichnis

1. W. Weuffen, D. Göckeritz, Pharmazie 22, 506 (1967);
R. Pohloudek-Fabini 22, 510 (1967)
2. K. Okasaki, T. Kawaguchi Pharm.Soc.Jap. 72, 1400 (1952)
3. S. Norio, T. Masaki, Nippon Nogei Kagaku Kaishi 43,
M. Yasushi, T. Kunihiro 28 (1969)
4. S. Richter, D. Mayer US 3 406 024, CA 64 PC 11125 (1966)
5. T.B. Grela, W. Hoppe, Zesz. Probl. Postepow
A. Jakuszowa Nauk Roln. 94, 135 (1969)
6. E. Jeney, T. Zsolnai Zbl. f. Bakt. I 192, (3),
358 (1964)
7. Th. Wagner-Jauregg, Naturwiss. 36, 30 (1949)
W.M. Wagner,
M. Vonderbank
8. W.M. Wagner, Z.Ges. exptl. Med. 115, 66
M. Vonderbank (1949)
9. R.G. Shepherd, C. Baughn, Ann. N.Y. Acad. Sci. 135,
M.L. Cantrall, 694 (1966)
B. Goodstein,
D.P. Thomas,
R.G. Wilkinson
10. E.G. Bruckschen Myambutol, Editio Cantor,
Aulendorf, 1970, S. 15

22. A.O. Mc Coubrey J. Pharmacol. 11, 1985 (1959)
23. R. Engelhorn Arzneimittel-Forsch. 12, 178
(1962)
24. A. Gata, J. Pharm. Soc. Jap. 62, 152 (1942)
S. Niinobu
25. S. Niinobu J. Pharm. Soc. Jap. 63, 204 (1943)
26. T. Yosida Fol. Pharmacol. Japon. 27, 221
(1939)
27. A.O. Mc Coubrey J. Pharmacol. 8, 800 (1956)
28. E. Profft, Pharmazie 19, 147 (1964)
E. Hoegel
29. Mc Ewen J. Biol. Chem. 243, 5217 (1968)
30. J. Büchi Grundlagen der Arzneimittelforschung
und der synthetischen Arzneimittel,
Birkhäuser Verlag Basel u. Stuttgart
(1963) 174-182
31. B. Bothroyd, J. chem. Soc. (1953), 1499
B. u. E.R. Clark
32. Z. Horii, T. Sakai, J. Pharm. Soc. Japan 75, 1161 (1955)
T. Inoi

33. H. Schönenberger, Arch. Pharmaz. 298, 367 (1965);
H. Thies, A. Rappl 298, 635 (1965); 300, 258 (1967);
300, 268 (1967); 300, 483 (1967)
34. H. Schönenberger Chem. Ber. 89, 1918 (1956)
H. Schönenberger, Arch. Pharmaz. 297, 51 (1964)
R. Brinkmann,
E. Bamann
35. R. Schönenberger, Arzneimittel-Forsch. 22,
C. Sunkel, 1952 (1972)
H. Schönenberger
36. H. Schönenberger in F. Korte, F. Zymalkowski,
Methodicum Chemicum,
Houben-Weyl Bd. 6, 566 (1974),
Georg Thieme Verlag Stuttgart
37. H. Thies, Arch. Pharmaz. 298, 26
H. Schönenberger, (1965)
A. Zeller
38. R. Beutel Dissertation Universität
München 1964
39. H. Gilman, J. Amer. Chem. Soc. 70,
J. Morton 2514 (1948)
40. E. Möller, Methodicum Chemicum,
R. Schröter Houben-Weyl, Bd. XI/1, 648 (1957)
41. E. Freerksen, Arzneimittel-Forsch. 22,
M. Rosenfeld 1235 (1972)
42. K.N. Campbell, J. Amer. chem. Soc. 70,
C.H. Helbring, 3868 (1948)
N.P. Florkowski
B.K. Campbell

43. H. Thies,
H. Schönenberger,
K. Borah Naturwissenschaften 46,
144 (1959)
44. A. Zeller Dissertation Universität
München 1962
45. C. Beermann,
K. Clauss Angew. Chem. 71, 627 (1959)
46. M. Tamura,
J. Kochi, J. Organometal. Chem. 29, 111 (1971)
47. W. Schlenk,
Th. Weichselfelder Ber. dtsh. chem. Ges. 56,
2230 (1923)
48. G. Dupont,
P. Pignaliol Bull. Soc. chim. 6,
322 (1939)
49. J.R. Hanson Synthesis, 1, 1 (1974)
50. H. Thies,
H. Schönenberger,
K.H. Bauer Arch. Pharmaz. 291,
620 (1958)
51. H. Thies,
H. Schönenberger,
K.H. Bauer Arch. Pharmaz. 291,
373 (1958)
52. A. Padwa, W. Bergmark,
D. Pashayan J. Amer. chem. Soc. 91,
2260 (1969)
53. J.J. Eisch, D.D. Kaska,
C.J. Peterson J. Amer. chem. Soc.
453 (1966)

54. J. Schmidlin
Ber. dtsh. chem. Ges. 39,
4198 (1906)
55. H. Thies,
H. Schönenberger
Arch. Pharmaz. 289,
408 (1956)
56. H. Thies,
H. Schönenberger
Chem. Ber. 1918 (1956)
57. B.L. Emling,
R.H. Horvath,
A.J. Saraceno,
E.F. Ellermeyer,
L. Haile,
L.D. Hudac
J. org. Chem. 24, 657 (1959)
58. L.F. Fieser,
M. Fieser
Organische Chemie, Verlag
Chemie, Weinheim, 1968
59. M. Gomberg,
W.E. Bachmann
J. Amer. chem. Soc. 49,
236 (1927)
60. G.E. Coates,
M.L.H. Green,
P. Powell, K. Wade
Einführung in die metallorga-
nische Chemie, Ferdinand Enke
Verlag, Stuttgart, 1972
61. R. Beutel
Dissertation Universität
München 1964
62. M.H. Abraham,
M.J. Hogarth
J. Organometal. Chem. 12,
1 (1968)
63. R.D. Rieke,
S.E. Bales
J. Amer. chem. Soc. 96,
1775 (1973)

64. E.B. Sigg Can. psychiat. Ass. J. 4,
75 (1959)
65. W. Theobald, O. Büch, Arzneimittel-Forsch. 15,
O. Kunz 117 (1965)
66. A. Pletscher, Med. Exp. 6, 165 (1962)
K.F. Gey
67. P.A. Shore Pharmacol. Rev. 14, 531 (1962)
68. M.H. Bickel Fortschr. Arzneimittel-Forsch.
11, 123 (1968)
69. F. Hoffmeister Arzneimittel-Forsch. 19, 458
(1969)
70. G.R. Forrer Clin. J. Psychiat. 108, 107
(1951)
71. K. Leonhard Z. ges. Neur. Psych. 151,
22 (1935)
72. D. Bente, in D. Bente, P.B. Bradley
F. Hoffmeister, Neuropsychopharmacology 4,
H. Kreiskott, 392 (1965)
W. Wirth Elsevier Verlag Amsterdam-New York
73. E. Schuetz Arzneimittel-Forsch. 14,
178 (1964)
74. R. Domenjoz, Arch. int. Pharmacodyn. 120,
W. Theobald 450 (1959)

75. K. Thomae D.B.P. 963424, 24.9.1954
76. E.B. Leffler, J. Amer. chem. Soc. 72,
H.G. Spencer, 2611 (1951)
A. Burger
77. R. Burger Dissertation Universität
München 1973
78. L.S. Goodman, The Pharmacological basis of
A. Gilman therapeutics, The Macmillan
Company London/Toronto 1970
79. W. Theobald, Arch. int. Pharmacodyn. 148,
H.A. Kunz, 560 (1964)
C. Morpurgo,
G. Stenger,
G. Wilhelm
80. W. Pöldinger M. Kurse ärztl. Fortbildung
10 501 (1969)
81. M.J. Laroche, J. Pharmacol. exp. Ther. 13,
B.B. Brodie 134 (1960)
82. R.J. Fonts, J. Pharmacol. exp. Ther. 116,
B.B. Brodie 480 (1956)
83. G. Zetler Dtsch. med. Wschr. 85,
2276 (1960)
84. G.P. Quinn, P.A. Shore, J. Pharmacol. exp. Ther. 127,
B.B. Brodie 103 (1959)
85. B.B. Brodie, Med. Exp. 5, 454 (1961)
M.H. Bickel,
F. Sulser

86. B.B. Brodie,
A. Pletscher,
P.A. Shore
J. Pharmacol. exp. Ther. 116, 9 (1956)
87. N. Matussek, E. Rüther,
E.O. Titus
Arzneimittel-Forsch. 14,
503 (1964)
88. G. Zetler, K. Mahler,
F. Daniel
Naunyn-Schmiedebergs Arch.
exp. Pathol. Pharmacol. 238,
468 (1960)
89. S.Z. Langer,
U. Trendelenburg
J. Pharmacol. exp. Ther. 167,
114 (1969)
90. A.R. Wakade,
R.S. Kanwar,
O.D. Gulati
J. Pharmacol. exp. Ther. 175,
189 (1970)
91. J. Fein, P. Holtz,
D. Palm
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 258, 334 (1967)
92. E.J. Ariens,
A.M. Simonis,
J.M. Van Rossum
in E.J. Ariens,
Molecular Pharmacology, Vol I,
Academic Press, New York 1964
S. 287
93. R.D. Ursillo,
J. Jacobson
J. Pharmacol. exp. Ther. 148,
247 (1965)
94. A. Barnett,
S. Symchowicz,
R.I. Tabor
Brit. J. Pharmacol. 34, 484
(1968)
95. H. Thoenen,
A. Hürlimann,
W. Haefely
J. Pharmacol. exp. Ther. 144, 405 (1964)

96. J. Axelrod,
L.G. Whitby,
G. Herting Science 133, 383 (1961)
97. J. Glowinsky,
J. Axelrod J. Pharmacol. exp. Ther. 149, 43 (1965)
98. U. Trendelenburg Pharmacol. Rev. 15, 225 (1963)
99. A. Barnett,
D.D. Grennhouse,
R.I. Tabor Brit. J. Pharmacol. 33, 171 (1968)
100. K. Nakatsu,
R.J. Reifenstein Nature (Lond.) 217, 1276 (1968)
101. H. Balzer,
M. Makinose Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 259, 151 (1968)
102. W. Brandt Dissertation Universität München 1969
103. M. Reiter Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 245, 551 (1963)
104. R. Kaufmann,
A. Fleckenstein Pflüg. Arch. ges. Physiol. 285, 1 (1965)
105. U. Trendelenburg Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 271, 29 (1971)
106. U. Trendelenburg,
D. Höhn, K.H. Graefe,
S. Pluchino Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 271, 59 (1971)

107. R.F. Furchgott, J. Pharmacol. exp. Ther. 163,
P. Sanchez Garcia 98 (1968)
108. E. Grana, Brit. J. Pharmacol. 41,
L. Lilla 501 (1959)
109. V. Grinshteins, Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis 6,
I. Vina 78 (1967)
110. A. Mc Coubrey Biochem. Pharmacol. 2, 264 (1959)
111. E.B. Sigg, J. Pharmacol. exp. Ther. 142,
L. Soffer 13 (1963)
L. Gyermek
112. W. Haefely, Helv. physiol. Acta 22,
A. Hürlimann, 15 (1964)
H. Thoenen
113. L.L. Iversen J. Pharm. Pharmacol. 17,
62 (1965)
114. R.C. Ursillo, Pharmacologist 5, 261 (1963)
J. Kozlovsky
115. P. Holz, D. Palm Ergebn. Physiol. 58, 218 (1966)
116. P.A. Shore Pharmacol. Rev. 18, 561 (1966)
117. O.H. Lowry J. biol. Chem. 193, 265 (1961)
118. A. Pletscher, Fortschr. Arzneimittel-Forsch. 2,
K.F. Gey, 417 (1960)
P. Zeller

119. S. Spector,
D. Prockop,
B.B. Brodie,
A. Shore Science 127, 704 (1958)
120. A. Pletscher Praxis 50, 1322 (1961)
121. P. Holtz, H. Balzer,
E. Westermann,
E. Wezler Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 231, 333 (1957)
122. C.L. Huang,
J.W. Waters J. med. Chem. 16, 450 (1973)
123. A. Pletscher,
K.F. Gey Helv. physiol. pharmacol. Acta 18,
42 (1960)
124. G. Erhardt,
H. Ruschig Arzneimittel, Bd. II, Verlag
Chemie Weinheim 1968, S. 1383
125. Dr. Siegmann,
M. Woelm-Eschwege Prüfungsbericht 1964,
unveröffentlicht
126. H. Zintzen Dissertation Universität
München 1966
127. H. Schönenberger,
A. Petter, W. Zwez Pharm. Act. Helv. 42,
593 (1967)
128. D.D. Cairncross,
S. Gershon, J.D. Gust J. Neuropsychiat. 4, 224 (1963)
129. D. Bente,
E. Schmid-Claudy Arzneimittel-Forsch. 19,
465 (1969)

153. D. Winne Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pathol.
exp. Ther. 247, 278 (1964)
154. G. Zetler, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pathol.
E. Moog exp. Ther. 232, 442 (1958)
155. J.M. Van Rossum, Arch. int. Pharmacodyn. 143,
F.G. Van den Brink 240 (1963)
156. J.M. Van Rossum Arch. int. Pharmacodyn. 143,
299 (1963)
157. V. Zeller, J. med. Chem. 8, 440 (1965)
G. Ramachander,
E.A. Zeller
158. D.J. Jenden Selected Pharmacol. Testing Meth.,
Marcel Dekker INC, New York,
Bd. III, 1968, S. 337
159. L. Cavalli-Sforza Biometrie, G. Fischer Verlag,
Stuttgart 1972, S. 153
160. F.J. Philpot J. Physiol. (Lond.) 97, 301 (1940)
161. H. Lineweaver, J. Amer. chem. Soc. 56,
D. Burk 658 (1934)
162. M. Busch Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 2691
(1904)

Herrn Dr. G. Ruckdeschel, Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der Universität München, danke ich herzlich für die großzügige Unterstützung bei den mikrobiologischen Prüfungen.

Gleichfalls danke ich dem Direktor des Max von Pettenkoferinstituts für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der Universität München, Herrn Professor Dr. Dr. H. Eyer für die Förderung meiner Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Dieter E. Stransky	geboren am 27.10.1943 in Saaz als Sohn des Lehrers Andreas Stransky und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Scarda, Lehrerin
Schulbildung	1949-1953 Volksschule Gräfelfing 1953-1962 Wittelsbacher-Gymnasium München
Reifeprüfung	Juli 1962 in München
Berufsausbildung	
Praktikantenzeit	1962-1964 Stieglmaier-Apotheke, München
Pharmazeut. Vorexamen	Oktober 1964, München
Wehrdienst	Oktober 1964 - September 1965 in Landsberg, Fürstenfeldbruck und München
Studium der Pharmazie	WS 1966-WS 1970 Universität München
Pharmaz. Staatsexamen	Mai 1970
Wissenschaftliche Arbeit	Seit Juli 1970 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Schönenberger am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
Berufliche Tätigkeit	Mai 1971 - Dezember 1971 wissenschaftliche Hilfskraft, seit Januar 1972 Vervalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

